



Universidad Autónoma de Madrid
Departamento de Química

Estudio de Enlaces y Reactividad Unimolecular de Dicationes Orgánicas en Fase Gas

Memoria que para optar al título
de doctora en Ciencias Químicas presenta:

Cristina Trujillo del Valle

Tesis dirigida por *D. Manuel Yáñez Montero*

Madrid, Octubre de 2008

A mis hijos,
V́ctor y Unai

Agradecimientos

Esta memoria es el fruto de más de cuatro años de arduo trabajo en el Departamento de Química de la Universidad Autónoma de Madrid. En estos largos años muchos han sido con los que he compartido las penas y alegrías de este proyecto. Por ello quiero empezar la tesis agradeciendo a todos su comprensión, compañía y amistad.

En primer lugar quería dar las gracias a todas las personas que componen el Departamento de Química de la Universidad Autónoma de Madrid por poner a mi alcance todos los medios y recursos de los que disponen.

A mi director de tesis Manuel Yáñez y a la profesora Otilia Mó por el tiempo y esfuerzo empleados para que este trabajo haya salido adelante. Y sobre todo por la confianza que depositaron en mí al ofrecerme un lugar en su grupo. Han sido para mí mucho más que mis jefes, con ellos he tenido apoyo, comprensión, charlas, y sobre todo confianza, muchas gracias.

A mis compañeros tanto doctorandos como doctores del departamento de química que han estado o están y que me han sufrido: Álvaro, Ana, Ane, Fran, Felipe, Goar, Inés, Jose, Irene, Lara, Mokhtar, Noemí, Pablo, Patricia, Paula, Sergio y Yang.

Agradecer a mi familia, Merche, Pati, Virgi y Borja su apoyo incondicional en todo momento. Sin su ayuda y sin sus charlas en la cocina todo hubiera sido mucho más difícil. También agradecer a mi otra familia, Lola, Elena y Sonia sus ánimos para no decaer.

Sergio, es imposible expresar mi agradecimiento con palabras, tú has estado a mi lado desde que me embarqué en este proyecto y lo has vivido 'casi' como si fuera tuyo. Simplemente gracias, sin ti no hubiera sido posible.

Por último, quería dar las gracias a mis dos 'locos bajitos' por hacerme reír y alegrarme todos los días, por muy duros que éstos hayan sido. Gracias hijos.

Índice general

1. Introducción	1
Bibliografía	5
2. Fundamentos Teóricos	11
2.1. Métodos <i>ab initio</i>	11
2.1.1. Teoría Hartree-Fock	11
2.1.1.1. Sistemas de capa cerrada: Ecuaciones de Roothaan-Hall	12
2.1.1.2. Sistemas de capa abierta: Ecuaciones de Pople-Nesbet	13
2.1.2. Métodos Post-SCF	14
2.1.2.1. Interacción de Configuraciones	14
2.1.2.2. Interacción de Configuraciones Cuadrática	15
2.1.2.3. Teoría de Perturbaciones	17
2.1.2.4. Teoría Coupled Cluster	19
2.2. Teoría del Funcional de la Densidad, DFT	20
2.2.1. Teorema de Hohenberg y Kohn	22
2.2.2. Método de Kohn-Sham	23
2.2.3. Aproximaciones al potencial de correlación-intercambio.	25
2.2.3.1. Aproximación de la densidad local LDA	25
2.2.3.2. Aproximación de la densidad de espín local LSDA	26
2.2.3.3. Correcciones de gradiente	26
2.2.3.4. Funcionales híbridos	27
2.3. Funciones de base	27
2.3.1. Funciones de Slater (STO)	28
2.3.2. Funciones Gaussianas	28
2.3.3. Bases de Pople y colaboradores	29
2.3.4. Funciones de base de Dunning	30
2.4. Teoría de Átomos en Moléculas	31
2.4.1. Puntos críticos de la densidad electrónica y su clasificación	31
2.4.2. Campo vectorial gradiente de la densidad electrónica	32
2.4.3. Elementos moleculares estructurales	32
2.4.4. Caracterización de las interacciones atómicas	33
2.4.5. Análisis de la laplaciana de la densidad de carga	34
2.4.6. Densidad de energía	35
2.5. Análisis de población de Orbitales Naturales de Enlace (NBO)	36
2.6. Teoría de la Función de Localización Electrónica (ELF)	39

Bibliografía	42
3. Resultados	45
3.1. Interacción de metales doblemente cargados con bases neutras	45
3.1.1. Estudios preliminares de las interacciones entre dicaciones metálicos y bases orgánicas neutras	45
3.1.2. Reactividad de la Tiourea frente al Ca^{2+}	52
3.1.2.1. Introducción	52
3.1.2.2. Aspectos estructurales y caracterización de los enlaces	53
3.1.2.3. Fragmentación del sistema (Tiourea- Ca) $^{2+}$	55
3.1.2.4. Comparación entre los sistemas: urea- Ca^{2+} y tiourea- Ca^{2+}	60
3.1.3. Interacción del Ca^{2+} con Uracilo y Tiouracilos	61
3.1.3.1. Introducción	61
3.1.3.2. Formación de complejos: aspectos estructurales y caracterización de los enlaces	62
3.1.3.3. Procesos de tautomerización.	67
3.1.3.4. Conclusiones	71
3.2. Compuestos de Selenio	72
3.2.1. Comportamiento del átomo de selenio en distintos compuestos	72
3.2.1.1. Enlaces en selenocianatos e isoselenocianatos y sus derivados protonados	72
3.2.1.2. Procesos de tautomerización de los selenouracilos y efectos de la hidratación en los mismos.	79
3.2.2. Protonación y desprotonación de los selenouracilos	94
3.2.2.1. Introducción	94
3.2.2.2. Comportamiento básico de los selenouracilos	95
3.2.2.3. Comportamiento ácido de los selenouracilos	97
3.2.2.4. Conclusiones	100
3.2.3. Reactividad de la Selenourea frente al Ca^{2+}	101
3.2.3.1. Introducción	101
3.2.3.2. Aspectos estructurales y caracterización de los enlaces	101
3.2.3.3. Fragmentación del sistema (Selenourea- Ca) $^{2+}$	103
3.2.3.4. Comparación entre los sistemas: urea- Ca^{2+} , tiourea- Ca^{2+} y selenourea- Ca^{2+}	107
Bibliografía	108
4. Conclusiones	115
Bibliografía	116

Índice de figuras

1.1. Curvas de energía potencial para complejos dicatiónicos AB^{2+}	2
1.2. Bases neutras que componen este estudio.	4
2.1. Densidad electrónica y campo vectorial gradiente de la densidad en el plano molecular de BF_3	36
2.2. Función de Localización electrónica para la molécula CH_3OH	41
3.1. Geometrías optimizadas de las bases neutras urea y tiourea y sus complejos con Mg, Ca y Cu	47
3.2. Representaciones tridimensionales de las isosuperficies de la ELF con ELF=0.8 para urea, tiourea y sus complejos con Mg^{2+} , Ca^{2+} y Cu^{2+}	48
3.3. Grafo molecular de la urea, tiourea y sus complejos 1 con Mg^{2+} , Ca^{2+} y Cu^{2+}	49
3.4. Geometrías optimizadas de la tiourea neutra y de los complejos 1, 2, 3	53
3.5. Mapas de densidad electrónica de los complejos más estables, 1 y 2 del sistema tiourea-Ca	54
3.6. Grafos moleculares de los complejos más estables 1 y 2 del sistema tiourea-Ca y de la tiourea neutra	55
3.7. Espectro del complejo tiourea- Ca^{2+}	56
3.8. Esquema de fragmentación del complejo tiourea- Ca^{2+}	56
3.9. Perfil de energía potencial de las reacciones del complejo tiourea- Ca^{2+} con origen en el mínimo global 1	57
3.10. Perfil de energía potencial de las reacciones del complejo tiourea- Ca^{2+} con origen en el mínimo 2	59
3.11. Grafo molecular del mínimo 6 del sistema tiourea-Ca	60
3.12. Diferentes formas tautoméricas de los complejos uracilo- Ca^{2+} y tiouracilo- Ca^{2+}	63
3.13. Estructuras de tautómeros de los sistemas uracilo- Ca^{2+} y tiouracilo- Ca^{2+} menos estables	63
3.14. Grafos moleculares del uracilo y los complejos uracil- Ca^{2+} , 1 , 4 y 2b y el complejo 7 del 2,4-ditiouracilo.	64
3.15. Representaciones tridimensionales de las isosuperficies de la ELF con ELF=0.8 para uracilo y los complejos uracil- Ca^{2+} , 1 , 4 y 2b y el complejo 7 del 2,4-ditiouracilo.	65
3.16. Formas resonantes de los compuestos neutros.	66
3.17. Geometrías 1 y 2b del uracilo- Ca^{2+}	68
3.18. Comparación de perfiles de energía de los compuestos 2-tiouracilo, neutro y formando el complejo con el metal Ca^{2+}	69

3.19. Perfiles de energía para los procesos de isomerización de los complejos de uracilo- Ca^{2+} y 2-tiouracilo- Ca^{2+}	70
3.20. Perfiles de energía para los procesos de isomerización de los complejos de 4-tiouracilo- Ca^{2+} y 2,4-ditiouracilo- Ca^{2+}	71
3.21. Geometrías optimizadas de los selenocianatos e isoselenocianatos y las especies N-protonadas.	73
3.22. Formas resonantes correspondientes a la subunidad CNSe para los selenocianatos e isoselenocianatos.	75
3.23. Grafos moleculares de los derivados halogenados de los selenocianatos. . . .	76
3.24. Representación tridimensional de la ELF para F y Me derivados de los selenocianatos e isoselenocianatos.	76
3.25. Correlación lineal entre la afinidad protónica calculada (PA) y la población de la cuenca V(N) para los derivados selenocianatos.	78
3.26. Esquema de los distintos tautómeros de los selenouracilos.	82
3.27. Geometrías optimizadas del mínimo más estable I del 2-selenouracilo, 4-selenouracilo y 2,4-diselenouracilo.	83
3.28. Grafos moleculares del tautómero más estable I del 2-selenouracilo, 4-selenouracilo y 2,4-diselenouracilo.	83
3.29. Perfiles de energía para los procesos de tautomerización de los selenouracilos.	84
3.30. Perfil de energía para el proceso de tautomerización del 2,4-diselenouracilo.	85
3.31. Correlación lineal entre la estabilidad relativa de los selenouracilos y los tiouracilos.	86
3.32. Perfiles de energía para los procesos de tautomerización del 2-selenouracilo monohidratado.	89
3.33. Perfiles de energía para los procesos de tautomerización del 2-selenouracilo dihidratado.	90
3.34. Perfiles de energía para los procesos de tautomerización del 4-selenouracilo monohidratado.	91
3.35. Perfiles de energía para los procesos de tautomerización del 4-selenouracilo dihidratado.	92
3.36. Perfiles de energía para los procesos de tautomerización del 2,4-diselenouracilo bajo el efecto de la hidratación.	93
3.37. Especies protonadas y desprotonadas del 2-selenouracilo, 4-selenouracilo y 2,4-diselenouracilo	95
3.38. Estructuras zwitteriónicas resonantes del uracilo y sus derivados.	96
3.39. Reacciones isodésmicas para el 4-selenouracilo.	98
3.40. Estructuras del uracilo neutro y el 2,4-diselenouracilo desprotonado en el N1H.	99
3.41. Estructuras resonantes para los aniones del uracilo y sus derivados.	99
3.42. Representación de las isosuperficies de la ELF para las estructuras desprotonadas en N1 del uracilo y el 2,4-diselenouracilo.	100
3.43. Geometrías optimizadas de la selenourea neutra y de los complejos 1 , 2 , 3	102
3.44. Mapas de densidad electrónica de los complejos más estables, 1 y 2 del sistema selenourea-Ca y de la selenourea neutra	103
3.45. Grafos moleculares de los complejos más estables 1 y 2 del sistema selenourea-Ca y de la selenourea neutra	103
3.46. Espectro MS/MS del complejo selenourea- Ca^{2+}	104
3.47. Esquema de fragmentación del complejo selenourea- Ca^{2+}	104

3.48. Perfil de energía potencial de las reacciones del complejo selenourea- Ca^{2+} con origen en el mínimo global 1	106
3.49. Perfil de energía potencial de las reacciones del complejo Selenourea- Ca^{2+} con origen en el mínimo 2	107

Índice de Tablas

3.1. Energías relativas de los complejos urea- M^{2+} y tiourea- M^{2+}	47
3.2. Poblaciones (N(e)) de la localización de las cuencas de los complejos urea- M^{2+} y tiourea- M^{2+}	49
3.3. Energías de enlace calculadas a nivel B3LYP/6-311+G(d,p)	50
3.4. Energías relativas de los complejos 1 , 2 , 3 calculadas a nivel B3LYP/cc-pWCVTZ	54
3.5. Energías de enlace Ca^{2+} uracilo y tiouracilos para los aductos en los sitios básicos X e Y.	65
3.6. Órdenes de enlace de Wiberg para el uracilo y los complejos uracilo- Ca^{2+} 1 y 4 .	67
3.7. Energías relativas de los distintos tautómeros de los complejos de uracil y tiouracil- Ca^{2+}	68
3.8. Afinidades protónicas (PA), basicidades en fase gas (GB) y energías libres relativas ($\Delta\Delta G$).	74
3.9. Poblaciones de las cuencas para selenocianatos e isoselenocianatos.	75
3.10. Poblaciones de las cuencas para selenocianatos e isoselenocianatos protonados en el nitrógeno.	77
3.11. Energías relativas para los 2-, 4-, y 2,4-selenouracilos.	81
3.12. Energías relativas de las especies monohidratadas I1 , I2 e I3 para los 2-, 4-, y 2,4-selenouracilos.	87
3.13. Afinidades protónicas (PAs) y basicidades en fase gas (BGs) para los selenouracilos.	96
3.14. BOs y densidades electrónicas $\rho(u.a.)$ en los BCPs del 2,4-diselenouracilo en su forma neutra y en su forma protonada más estable (IIIa).	97
3.15. Acidez en fase gas ($\Delta_{acid}H^0$ y $\Delta_{acid}G^0$, en kJ mol^{-1}) de los selenouracilos y el uracilo.	98
3.16. Entalpías calculadas para las reacciones isodésmicas de los selenouracilos. . .	98
3.17. Energías relativas de los complejos 1 , 2 , 3 calculadas a nivel B3LYP/6-311+G(3df,2p)	101

Capítulo 1

Introducción

La importancia biológica de los dicationes en muchos procesos biológicos se encuentra bien establecida [1–5]. Actualmente sabemos que la mayor parte de las proteínas estudiadas contienen iones de tipo metálico y se denominan metaloproteínas. Entre las funciones desempeñadas por estas metaloproteínas cabe destacar la respiración, la estabilización de determinadas conformaciones activas de las proteínas o el desencadenamiento de respuestas celulares por parte de cationes de metales alcalinos (Na^+ y K^+) y alcalino-térreos (Ca^{2+}).

En este estudio hemos elegido como iones doblemente cargados dos metales alcalinotérreos, Ca^{2+} y Mg^{2+} , y un metal de transición, el Cu^{2+} . Esta elección se basa no sólo en su gran influencia en procesos biológicos, sino que además, existe una gran diferencia en el comportamiento de ambos tipos de metales frente a bases neutras, algo en lo que ya profundizaremos más adelante. Centrándonos en las funciones biológicas podemos decir que los iones del calcio contribuyen al mantenimiento de la rigidez estructural de los biopolímeros, intervienen en la actividad enzimática y contribuyen al aumento de la estabilidad térmica de las proteínas. De manera intracelular los niveles de concentración de calcio regulan la contracción muscular, los procesos de glicolisis y gluconeogénesis, el transporte de iones y la división y crecimiento celular. Por su parte, el magnesio desempeña un papel de vital importancia en la actividad de muchas coenzimas y en reacciones que dependen del ATP. También ejerce un papel estructural ya que tiene una función estabilizadora de la estructura tanto del DNA como del RNA. Además, interviene en la formación de neurotransmisores y neuromoduladores, en la repolarización de las neuronas y en la relajación muscular, siendo muy importante su acción en el músculo cardíaco. Por último, en cuanto al papel biológico del cobre podemos decir que contribuye a la formación de glóbulos rojos y al mantenimiento de los vasos sanguíneos, nervios, sistema inmunológico y huesos y, por tanto, es esencial para la vida. Además, el cobre se encuentra en algunas enzimas como la citocromo c oxidasa y la superóxido dismutasa.

Las últimas dos décadas del siglo XX han presenciado un incremento considerable de las investigaciones de las interacciones entre iones doblemente cargados y bases neutras [6–40], tanto desde el punto de vista teórico como experimental. A ello ha contribuido, fundamentalmente, el desarrollo de la técnica de Ionización por Electrospray [41], ya que permite aislar y estudiar una gran variedad de complejos doblemente cargados en fase gas, es decir, en ausencia de cualquier perturbación proveniente del medio. El contexto gaseoso permite conocer tanto las características como la reactividad intrínseca de una determinada especie. En nuestro caso, la combinación de técnicas de espectrometría de masas y de la teoría del

funcional de la densidad proporciona muy buenos resultados.

El estudio de especies doblemente cargadas conlleva ciertas dificultades asociadas a los grandes efectos de polarización que acompañan a la formación de estos complejos y a los nada despreciables efectos electrostáticos implicados, provenientes de la repulsión coulombiana intramolecular. En este sentido es posible encontrar en la literatura algunos trabajos que evalúan el papel de la técnicas *ab initio* de alto nivel [10] o del funcional de la densidad [42] como herramientas teóricas disponibles para investigar las estructuras de especies iónicas.

Podemos entender fácilmente las posibles interacciones de tipo AB^{2+} mediante un esquema que representa las posibles curvas de energía potencial para complejos dicatiónicos (Figura 1.1). Como se puede observar en todos los casos se representan dos curvas, una correspondiente a la repulsión coulombiana representada por $A^+ + B^+$, y la otra en la cual se plasma el potencial atractivo $M^{2+} + X$, produciéndose un cruce evitado entre ambas.

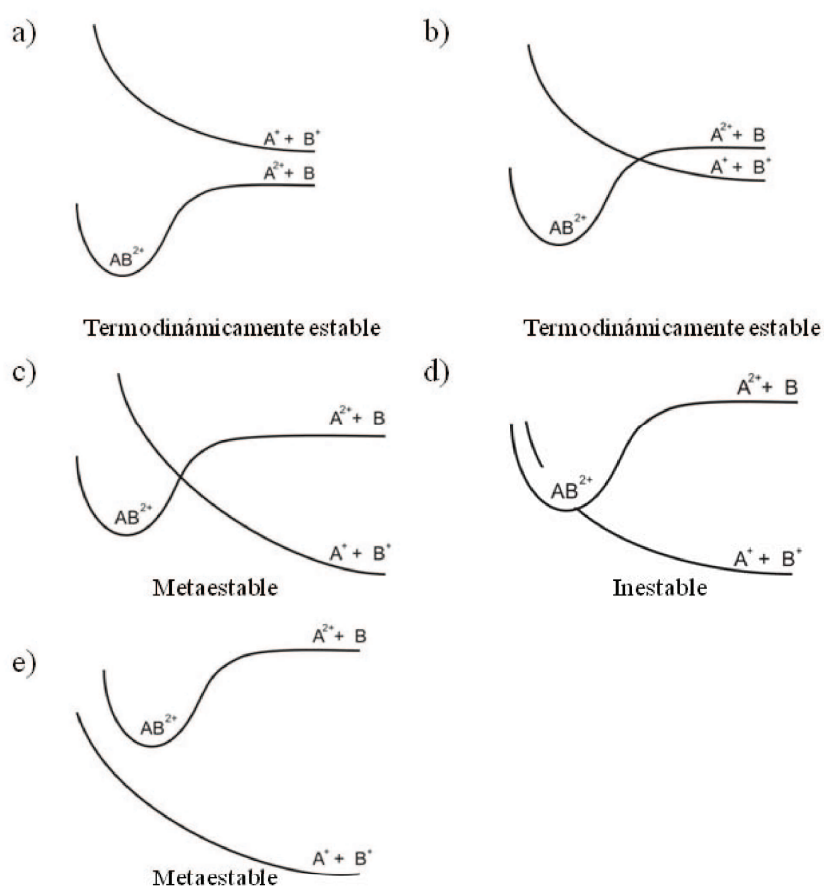


Figura 1.1: Curvas de energía potencial para complejos dicatiónicos AB^{2+} .

Un complejo AB^{2+} se considera termodinámicamente estable cuando el mínimo asociado a este dicatión se encuentra por debajo de ambas curvas. La estabilidad de estos complejos dicatiónicos se puede explicar mediante el valor de la Energía de Ionización (EI), es decir, la

facilidad para arrancar un electrón. Como se muestra en la figura, a medida que la energía de ionización de la especie A^+ va aumentando el complejo dicatiónico AB^{2+} se convierte en metaestable con respecto al límite de disociación $A^+ + B^+$. En los casos a) y b) este complejo es termodinámicamente estable, en el caso a) la energía de ionización de la especie A^+ es menor que la de la especie B, por lo que las interacciones electrostáticas son las responsables de la formación del complejo AB^{2+} , y en el caso b) ocurre lo contrario, la energía de ionización de la especie A^+ es mayor que la de la especie B, de forma que la energía de enlace compensa las diferencias en las energías de ionización.

El proceso de explosión coulombiana es bastante exotérmico, pero la presencia de una barrera de energía le confiere cierta estabilidad de tipo cinético al sistema. La altura de dicha barrera viene determinada por el cruce entre la curva que representa el potencial atractivo y la curva de la repulsión coulombiana (Figura 1.1c). Si el cruce entre ambas curvas se produce cerca del pozo correspondiente al mínimo, el complejo AB^{2+} no va a ser detectado experimentalmente, ya que su tiempo de vida media se ve bastante reducido (Figura 1.1d). Por último, si la curva del potencial atractivo se encuentra muy por encima de la curva de repulsión, van a existir dicaciones metaestables en su estado electrónico excitado, de tal manera que para acceder a ellos desde la curva coulombiana harían falta transiciones radiativas (Figura 1.1e).

Además de la estabilidad termodinámica de los dicaciones otro aspecto importante a reseñar, tanto desde el punto de vista teórico como experimental, es la reactividad bimolecular de estos iones multicargados frente a especies neutras. Por un lado se puede producir una reacción de transferencia electrónica, y por otro se pueden producir otro tipo de reacciones en las que en primer lugar se va a formar el complejo multicargado y a partir de éste podemos tener reacciones de ruptura y formación de enlaces. La transferencia electrónica ocurrirá cuando la energía de ionización de las especies neutras sea menor que la energía de recombinación de los policationes, mientras que el segundo tipo de reacciones tendrá lugar cuando la energía de ionización de la especie (AB^+) sea menor que la del sustrato.

Este trabajo pretende plasmar el estudio tanto de los aspectos estructurales más relevantes como de la reactividad de los dicaciones, incidiendo sobre todo en el Ca^{2+} , frente a moléculas neutras elegidas en función tanto de su interés biológico como químico, siendo éstas la tiourea, la selenourea, el uracilo y sus tio y seleno derivados. Todas ellas contienen grupos funcionales activos de biomoléculas, de ahí su enorme papel bioquímico.

La tiourea influye en el proceso de fotosíntesis de muchas especies [43], protege contra los daños de la oxidación [44, 45] y algunos de sus derivados se comportan como neutralizadores de radicales [46] o inhiben la replicación de virus [47–49]. La selenourea es un sistema muy relevante desde el punto de vista bioquímico, posee un papel muy importante como antioxidante [50] y también se comporta como un efectivo neutralizador de radicales superóxido [51].

En las últimas décadas se ha prestado gran atención al estudio de las propiedades y reactividad del uracilo y sus derivados [52], entre otras razones porque el uracilo es una de las cinco nucleobases y por tanto un componente importante de los ácidos nucleicos. Además sus tio-derivados han atraído un interés similar, ya que el 2-tiouracilo y el 4-tiouracilo han sido identificados como componentes del t-RNA y pueden ser usados como medicamentos anticancerígenos y antitiroideos [53]. Los selenouracilos poseen un importante papel como componentes de enzimas anaeróbicas y del t-RNA de algunas especies [54].

Además del interés biológico de las bases que componen este estudio, existe una relación química muy importante entre ellas que suscitó nuestro interés y que además nos permite

dar una visión global y completa de este estudio (ver Figura 1.2). La urea ya había sido estudiada en nuestro grupo y para seguir con esa línea de investigación nos planteamos qué ocurriría si en vez del grupo carbonilo tuviéramos el grupo tiocarbonilo, es decir, si cambiamos el centro básico de la molécula por un elemento del mismo grupo mucho más polarizable que el oxígeno, como es el azufre. ¿Cambiará su comportamiento frente a la dicación Ca^{2+} ? ¿Y si damos un paso más y estudiamos la misma molécula con el grupo selenocarbonilo? ¿Existirá mucha diferencia con sus análogos de O y S, siendo la polarizabilidad del S y el Se similar, y a su vez mayor que la del O? Pero no sólo podemos plantearnos realizar cambios en el heteroátomo, sino que para completar el análisis de la reactividad de los grupos carbonilo, tiocarbonilo y selenocarbonilo proponemos el estudio de estos grupos en un entorno cíclico, como son las moléculas de uracilo y sus tio y selenoderivados (ver Figura 1.2). ¿Cómo afectará la ciclación y aromatización al comportamiento de estas moléculas aisladas frente a los dicationes?

Todas estas cuestiones, y muchas más que surgieron a partir de éstas, componen el objetivo final de esta memoria.

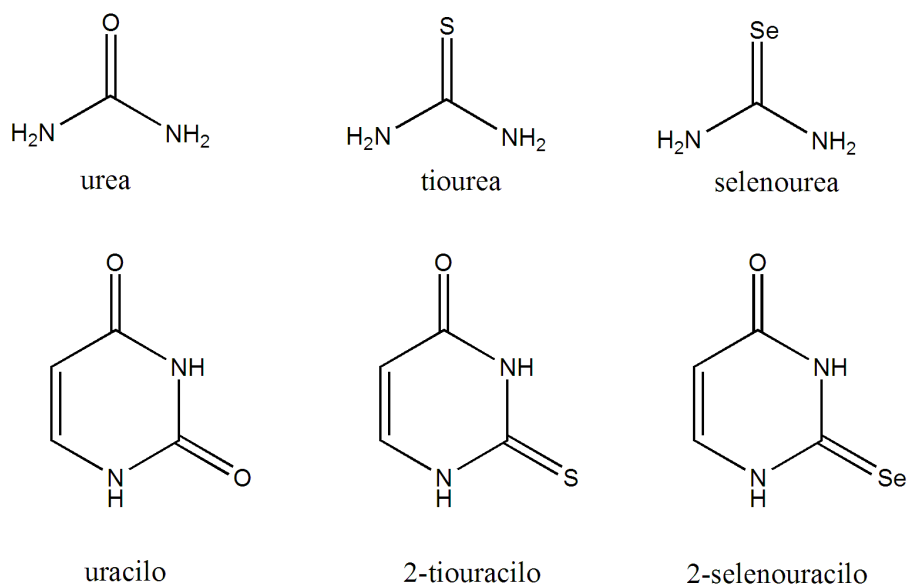


Figura 1.2: Bases neutras que componen este estudio.

Con el fin de clarificar la lectura de este trabajo voy a realizar un breve resumen de la organización de los dos capítulos restantes de esta tesis. El siguiente capítulo llamado *Fundamentos Teóricos* recoge las características más importantes de las distintas metodologías empleadas en los diferentes estudios que componen esta tesis. Y el tercer y último capítulo, *Resultados*, intenta resumir las conclusiones más relevantes que se extraen de estos trabajos. Este capítulo se divide a su vez en dos partes, en la primera parte se presentan los estudios de la interacción de metales doblemente cargados con bases neutras, con un prolegómeno en el que se recoge el análisis exhaustivo de la densidad electrónica de los complejos $[\text{urea-M}]^{2+}$ y $[\text{tiourea-M}]^{2+}$ donde $\text{M} = \text{Mg}^{2+}, \text{Ca}^{2+}$ y Cu^{2+} . Una vez presentado el tema se incluyen dos estudios, por un lado el del sistema Tiourea-Ca^{2+} y por otro la caracterización de los aspectos estructurales más importantes de los complejos resultantes de la interacción del Ca^{2+} y los tiouracilos. La segunda parte dentro del capítulo de *Resultados* está dedicada al átomo de

selenio, y dentro de ésta encontramos tres apartados. En el primero de ellos se presentan los resultados de los estudio preliminares de una serie de compuestos que contienen Se con el fin de analizar los cambios que la presencia de este heteroátomo induce en el sistema, mientras que en las dos partes siguientes se intenta hacer una síntesis de la reactividad de este átomo a través del estudio de dos sistemas diferentes, por un lado la protonación y desprotonación de los selenouracilos y por otro el sistema selenourea- Ca^{2+} . En cada una de las partes que componen el capítulo de *Resultados* realizamos una breve introducción que muestra la conectividad existente entre los estudios que componen este trabajo y justifica la metodología elegida. Cada una de ellas finaliza con un apartado de conclusiones. Al final de esta memoria, en el Apéndice, se adjuntan las publicaciones a las que ha dado lugar este trabajo, donde se presentan detalladamente todos los resultados.

Bibliografía

- [1] Basch, H.; Krauss, M. y Stevens, W. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **107** (1985), 7267.
- [2] da Silva, J. J. R. F. y Williams, R. J. P. *The Biological Chemistry of Elements*. Oxford University Press, Oxford (1991).
- [3] Sigel, H. *Chem. Eur. J.*, **22** (1993), 255.
- [4] Forsen, S. y Kordel, J. *Bioinorganic Chemistry*. University Science Book, Mill Valley, California (1994).
- [5] Buckhman, Y. V. y Draper, D. E. *J. Mol. Biol.*, **273** (1997), 1020.
- [6] Frenking, G.; Koch, W.; Cremer, D.; Gauss, J. y Liebman, J. F. *J. Phys. Chem.*, **93** (1989), 3397.
- [7] Duflot, D.; Robbe, J. M. y Flament, J. P. *J. Chem. Phys.*, **102** (1995), 355.
- [8] Freiser, B. S. *Organometallic Ion Chemistry*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (1996).
- [9] Burda, J. V.; Sponer, J.; Leszczynski, J. y Hobza, P. *J. Phys. Chem. B*, **101** (1997), 9670.
- [10] Petrie, S. y Radom, L. *Int. J. Mass. Spectrom.*, **192** (1999), 173.
- [11] Beyer, M.; Williams, E. R. y Bondybey, V. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **121** (1999), 1565.
- [12] Schröder, D. y Schwarz, H. *J. Phys. Chem. A*, **103** (1999), 7385.
- [13] Song, B.; Zhao, J.; Griesser, R.; C.Meiser; Sigel, H. y Lippert, B. *Chem. Eur. J.*, **5** (1999), 2374.
- [14] Sponer, J.; Sabat, M.; Burda, J. V.; Leszczynski, J. y Hobza, P. *J. Phys. Chem. B*, **103** (1999), 2528.
- [15] Bertrán, J.; Rodríguez-Santiago, L. y Sodupe, M. *J. Phys. Chem. B*, **103** (1999), 2310.
- [16] Peschke, M.; Blades, A. T. y Kebarle, P. *Int. J. Mass. Spectrom.*, **192** (1999), 173.
- [17] Rogalewicz, F.; Ohanessian, G. y Gresh, N. *J. Comput. Chem.*, **21** (2000), 963.
- [18] El-Nahas, A. M.; Tajima, N. y Hirao, K. *Chem. Phys. Lett.*, **318** (2000), 333.
- [19] Schröder, D.; Schwarz, H.; Wu, J. y Wesdemiotis, C. *Chem. Phys. Lett.*, **343** (2001), 258.

- [20] Shvartsburg, A. A. y Siu, K. W. *Chem. Soc. Rev.*, **123** (2001), 10071.
- [21] Petrie, S. J. *J. Phys. Chem. A*, **106** (2002), 7034.
- [22] Corral, I.; M6, O.; Y6ñez, M.; Scott, A. y Radom, L. *J. Phys. Chem. A*, **107** (2003), 10456.
- [23] Russo, N.; Toscano, M. y Grand, A. *J. Phys. Chem. A*, **107** (2003), 11533.
- [24] Rogalewicz, F.; Louazel, G.; Hoppilliars, Y. y Ohanessian, G. *Int. J. Mass. Spectrom.*, **228** (2000), 779.
- [25] Corral, I.; M6, O.; Y6ñez, M.; Salpin, J. Y.; Tortajada, J. y Radom, L. *J. Phys. Chem. A*, **108** (2004), 10080.
- [26] Poater, J.; Sol6, M.; Rimola, A.; Rodr6guez-Santiago, L. y Sodupe, M. *J. Phys. Chem. A*, **108** (2004), 6072.
- [27] Schr6der, D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43** (2004), 1329.
- [28] Shi, T. J.; Orlova, G.; Guo, J. Z.; Bohme, D. K.; Hopkinson, A. C. y Siu, K. W. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **126** (2004), 7975.
- [29] Tsierkezos, N. G.; Schroder, D. y Schwarz, H. *Int. J. Mass. Spectrom.*, **235** (2004), 33.
- [30] Palacios, A.; Mart6n, F.; M6, O.; Y6ñez, M. y Maksic, Z. B. *Phys. Rev. Lett.*, **92** (2004), 133001.
- [31] Belcastro, M.; Marino, T.; Russo, N. y Toscano, M. *J. Mass. Spectrom.*, **40** (2005), 300.
- [32] Duncombe, B. J.; Puskar, L.; Wu, B. H. y Stace, A. J. *Can. J. Chem.*, **83** (2005), 1994.
- [33] Corral, I.; M6, O.; Y6ñez, M. y Radom, L. *J. Phys. Chem. A*, **109** (2005), 6735.
- [34] Guillamont, S.; Tortajada, J.; Salpin, J. Y. y Lamsabhi, A. M. *Int. J. Mass. Spectrom.*, **243** (2005), 2790.
- [35] Corral, I.; M6, O.; Y6ñez, M.; Salpin, J. Y.; Tortajada, J.; Mor6n, D. y Radom, L. *Chem. Eur. J.*, **129** (2006), 6787.
- [36] Lamsabhi, A. M.; Alcam6, M.; M6, O.; Y6ñez, M. y Tortajada, J. *J. Phys. Chem. A*, **110** (2006), 1943.
- [37] Lamsabhi, A. M.; Alcam6, M.; M6, O.; Y6ñez, M.; Tortajada, J. y Salpin, J. Y. *ChemPhysChem*, **8** (2007), 181.
- [38] M6, O.; Y6ñez, M.; Salpin, J. Y. y Tortajada, J. *Mass. Spectrom. Rev.*, **26** (2007), 474.
- [39] Trujillo, C.; M6, O.; Y6ñez, M.; Salpin, J. Y. y Tortajada, J. *ChemPhysChem*, **8** (2007), 1330.
- [40] Trujillo, C.; M6, O.; Y6ñez, M.; Salpin, J. Y. y Tortajada, J. *J. Phys. Chem. B*, **17** (2008), 5479.
- [41] Jayaweera, P.; Blades, A. T.; G.Ikonomou, M. y Kebarle, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **112** (1990), 2452.

- [42] Alcamí, M.; González, A. I.; Mó, O. y Yáñez, M. *Chem. Phys. Lett.*, **307** (1999), 244.
- [43] Garg, B. K.; Burman, U. y Kathju, S. *Plant Growth Regulation*, **48** (2006), 237.
- [44] Zhu, B. Z.; Antholine, W. E. y Frei, B. *Free Radical Biol. Med.*, **32** (2002), 1333.
- [45] Akagawa, M. y Suyama, K. *Chem. Phys. Lett.*, **36** (2002), 13.
- [46] Takahashi, H.; Nishina, A.; nd H. Kimura, R. F.; Koketsu, M. y Ishihara, H. *Life Sci.*, **76** (2005), 2185.
- [47] van Zeijl, M.; Fairhurst, J.; Jones, T. R.; Vernon, S. K.; Morin, J.; LaRocque, J.; Feld, B.; O'Hara, B.; Bloom, J. D. y Johann, S. V. *J. Virology*, **74** (2000), 9054.
- [48] Venkatachalam, T. K.; Sudbeck, E. A.; Mao, C. y Uckun, F. M. *Bioorg. and Med. Chem. Letters*, **11** (2001), 523.
- [49] Visalli, R. J.; Fairhurst, J.; Srinvas, S.; Hu, W.; Feld, B.; DiGrandi, M.; Curran, K.; Ross, A.; Bloom, J. D.; van Zeijl, M.; Jones, T. R.; O'Connell, J. y Cohen, J. I. *J. Virology*, **77** (2003), 2349.
- [50] Shi, T. J.; Hopkinson, A. C. y Siu, K. W. M. *Chem. Eur. J.*, **13** (2007), 1142.
- [51] Tapiero, H.; Townsend, D. M. y Tew, K. D. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, **57** (2003), 134.
- [52] Chandra, A. K.; Nguyen, M. T.; Uchimaru, T. y Zeegers-Huyskens, T. *J. Phys. Chem. A*, **103** (1999), 8853.
- [53] Saenger, W. *Principles of Acid Structure*. Springer, New York (1984).
- [54] Kramer, G. F. y Ames, B.Ñ. *J. Bacteriol.*, **170** (1988), 736.

Capítulo 2

Fundamentos Teóricos

2.1. Métodos *ab initio*

2.1.1. Teoría Hartree-Fock

La aproximación Hartree-Fock [1, 2], equivalente a la aproximación orbital, es el eje central de la química cuántica. Esta aproximación es importante no sólo porque proporciona una simple descripción de la ocupación de los orbitales, sino porque es el punto de partida de aproximaciones más exactas que incluyen los efectos de correlación electrónica.

La aproximación de este método consiste en truncar la expansión de la función de onda como combinación lineal de determinantes a un solo término, es decir, es una aproximación monodeterminantal. Utilizando determinantes de Slater para representar la función de onda conseguimos que ésta satisfaga el *principio de antisimetría*, es decir, la función de onda cambia de signo al cambiar las coordenadas de dos electrones cualesquiera, y el *principio de exclusión de Pauli*, donde se prohíbe que más de un electrón pueda ocupar el mismo espín-orbital.

La expresión del valor esperado de la energía para una función de onda aproximada, suponiendo el determinante normalizado, es:

$$E_0 = \langle \Psi_0 | \hat{H} | \Psi_0 \rangle = \sum_a^N \langle a | h | a \rangle + \frac{1}{2} \sum_a^N \sum_b^N \langle ab || ab \rangle \quad (2.1)$$

donde h es el hamiltoniano electrónico y $\langle ab || ab \rangle$ las integrales bielectrónicas.

El *Principio variacional* establece que el valor esperado del Hamiltoniano para una función de prueba debe ser un límite superior del valor exacto de la energía.

$$\langle \Psi_0 | \hat{H} | \Psi_0 \rangle \geq \varepsilon_0 \quad (2.2)$$

Si se aplica el principio variacional a un determinante de Slater definido por un conjunto de espín-orbitales ortonormales, $\langle \chi_a | \chi_b \rangle = \delta_{ab}$, se llega a las ecuaciones de autovalores denominadas ecuaciones de Hartree-Fock:

$$f(1) | \chi_i(1) \rangle = \varepsilon_i | \chi_i(1) \rangle \quad (2.3)$$

donde f es un operador efectivo monoelectrónico denominado *operador de Fock*, y viene dado por la siguiente expresión:

$$f(1) = h(1) + v^{HF}(1) \quad (2.4)$$

donde

$$h(1) = -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{1A}} \quad (2.5)$$

$$v^{HF}(1) = \sum_{k \neq 1} J_k(1) - K_k(1) \quad (2.6)$$

y los operadores de Coulomb e intercambio respectivamente vienen definidos a través de las expresiones:

$$\langle \chi_i | J_k | \chi_i \rangle = \langle ik | ik \rangle = \int dx_1 dx_2 \chi_i^*(1) \chi_k^*(2) \frac{1}{r_{12}} \chi_i(1) \chi_k(2) \quad (2.7)$$

$$\langle \chi_i | K_k | \chi_i \rangle = \langle ik | ki \rangle = \int dx_1 dx_2 \chi_i^*(1) \chi_k^*(2) \frac{1}{r_{12}} \chi_k(1) \chi_i(2) \quad (2.8)$$

v^{HF} es el potencial promedio que siente el electrón i en presencia de los demás electrones. Esta es la esencia de este método, transformar el problema multielectrónico en un problema monolectrónico en el que la repulsión electrón-electrón se trata a través de un potencial medio.

Dada la imposibilidad de resolver esta ecuación analíticamente, la aproximación que se utiliza es representar los orbitales moleculares como *Combinación Lineal de Orbitales Atómicos* (CLOA):

$$\psi_i = \sum_{\nu=1}^K C_{\nu i} \phi_{\nu} \quad (2.9)$$

Si analizamos la expresión del operador de Fock vemos que tiene una dependencia funcional de los espín-orbitales, solución de la ecuación. Por lo tanto, y dado que la ecuación de Fock no es lineal, debe ser resuelta iterativamente. Se parte de un conjunto de prueba, se construyen los operadores, se resuelve la ecuación de valores propios y funciones propias y se itera el proceso hasta la convergencia. Este procedimiento se denomina del *campo autoconsistente*, SCF (Self Consistent Field).

2.1.1.1. Sistemas de capa cerrada: Ecuaciones de Roothaan-Hall

Un sistema capa cerrada es aquel que posee un número par de electrones, encontrándose sus orbitales doblemente ocupados. Para construir la función de onda empleamos espín-orbitales con la misma parte espacial, tanto para el electrón con espín α como para el electrón con espín β .

Sustituyendo la expansión CLOA (2.9) en la ecuación (2.3) llegamos a la expresión:

$$f(1) \sum_{\nu} C_{\nu i} \phi_{\nu}(1) = \varepsilon_i \sum_{\nu} C_{\nu i} \phi_{\nu}(1) \quad (2.10)$$

Matricialmente y de manera más compacta, las ecuaciones de Roothaan-Hall [3, 4] se pueden escribir de la siguiente manera:

$$\mathbf{FC} = \mathbf{SC}\varepsilon \quad (2.11)$$

Donde \mathbf{F} es la matriz Fock y se define como:

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^{core} + \sum_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma} \left[(\mu\nu|\sigma\lambda) - \frac{1}{2}(\mu\lambda|\sigma\nu) \right] = H_{\mu\nu}^{core} + G_{\mu\nu} \quad (2.12)$$

Siendo $H_{\mu\nu}^{core}$ la matriz del hamiltoniano de core, es decir, representa la energía de un electrón que no interacciona con el resto de electrones. $G_{\mu\nu}$ es la parte bielectrónica de la matriz de Fock que depende de $P_{\lambda\sigma}$, que es la matriz de densidad monoeléctrica, y de $(\mu\nu|\lambda\sigma)$, que son las integrales bielectrónicas:

$$H_{\mu\nu}^{core} = T_{\mu\nu} + V_{\mu\nu}^{nuclear} = \left\langle \phi_\mu(1) \left| -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{1A}} \right| \phi_\nu(1) \right\rangle \quad (2.13)$$

$$(\mu\nu|\lambda\sigma) = \int dr_1 dr_2 \phi_\mu^*(1) \phi_\nu(1) \frac{1}{r_{12}} \phi_\lambda^*(2) \phi_\sigma(2) \quad (2.14)$$

$$P_{\lambda\sigma} = 2 \sum_a^{N/2} C_{\lambda i} C_{\sigma i}^* \quad (2.15)$$

La ecuación (2.11) es no lineal en los coeficientes de los orbitales moleculares, ya que la matriz de Fock F depende de los coeficientes $C_{\mu i}$ a través de la matriz densidad. Por lo tanto es necesario resolverla de un modo iterativo.

2.1.1.2. Sistemas de capa abierta: Ecuaciones de Pople-Nesbet

Los sistemas capa abierta son aquellos en los que existen electrones desapareados. Estos sistemas los podemos tratar mediante dos aproximaciones distintas:

-OSRHF (*Open Shell Restricted Hartree Fock*): en este caso todos los electrones se encuentran ocupando orbitales RHF excepto los que están desapareados.

-UHF (*Unrestricted Hartree Fock*): en esta aproximación se elimina la restricción de que los espín-orbitales α y β posean la misma parte espacial.

La teoría UHF es más utilizada a la hora de tratar sistemas capa abierta. En esta teoría se define los conjuntos de orbitales moleculares como:

$$\psi_i^\alpha = \sum_{\mu=1}^K C_{\mu i}^\alpha \phi_\mu \quad (2.16)$$

$$\psi_i^\beta = \sum_{\mu=1}^K C_{\mu i}^\beta \phi_\mu \quad (2.17)$$

Introduciendo los dos conjuntos de orbitales moleculares en la ecuación (2.3) y aplicando el principio variacional, obtenemos:

$$\sum_{\nu} F_{\mu\nu}^\alpha C_{\nu j}^\alpha = \varepsilon_j^\alpha \sum_{\nu} S_{\mu\nu} C_{\nu j}^\alpha \quad (2.18)$$

$$\sum_{\nu} F_{\mu\nu}^\beta C_{\nu j}^\beta = \varepsilon_j^\beta \sum_{\nu} S_{\mu\nu} C_{\nu j}^\beta \quad (2.19)$$

Estas son las denominadas ecuaciones de Pople-Nesbet [5], que de manera matricial tendrían la forma:

$$\mathbf{F}^\alpha \mathbf{C}^\alpha = \mathbf{S} \mathbf{C}^\alpha \varepsilon^\alpha \quad (2.20)$$

$$\mathbf{F}^\beta \mathbf{C}^\beta = \mathbf{S} \mathbf{C}^\beta \varepsilon^\beta \quad (2.21)$$

Las matrices de Fock vendrían definidas por las siguientes ecuaciones:

$$F_{\mu\nu}^\alpha = H_{\mu\nu}^{core} + \sum_{\lambda=1}^N \sum_{\sigma=1}^N \left[\left(P_{\lambda\sigma}^\alpha + P_{\lambda\sigma}^\beta \right) (\mu\nu|\sigma\lambda) - P_{\lambda\sigma}^\alpha (\mu\lambda|\nu\sigma) \right] \quad (2.22)$$

$$F_{\mu\nu}^\beta = H_{\mu\nu}^{core} + \sum_{\lambda=1}^N \sum_{\sigma=1}^N \left[\left(P_{\lambda\sigma}^\alpha + P_{\lambda\sigma}^\beta \right) (\mu\nu|\sigma\lambda) - P_{\lambda\sigma}^\beta (\mu\lambda|\nu\sigma) \right] \quad (2.23)$$

Y las matrices densidad tendrían la forma:

$$P_{\lambda\sigma}^\alpha = \sum_{i=1}^{\alpha_{occ}} C_{\lambda i}^{\alpha*} C_{\sigma i}^\alpha \quad (2.24)$$

$$P_{\lambda\sigma}^\beta = \sum_{i=1}^{\beta_{occ}} C_{\lambda i}^{\beta*} C_{\sigma i}^\beta \quad (2.25)$$

La gran desventaja de la aproximación UHF reside en que la función de onda UHF siempre se va a encontrar contaminada, en mayor o menor medida, por estados de multiplicidad mayor. Esto ocurre porque las funciones de onda obtenidas con esta aproximación no son autofunciones del operador $\langle S^2 \rangle$. Estos efectos serán más importantes cuanto más cercanos en energía estén los estados involucrados.

El método SCF es insuficiente para describir correctamente tanto los sistemas con electrones desapareados, como los que implican rupturas de enlace. Sus limitaciones son de origen físico, al moverse los electrones en un campo medio que no permite la correlación de sus movimientos. Para incluir los efectos de correlación electrónica dinámica sería necesario recurrir a los métodos *Post-SCF*, éstos pertenecen a tres categorías: *Interacción de Configuraciones*, *Métodos Perturbativos* y *Coupled Cluster*.

La energía de correlación se define como la diferencia entre la energía exacta y la energía Hartree-Fock:

$$E_{corr} = \varepsilon_0 - E_0 \quad (2.26)$$

2.1.2. Métodos Post-SCF

2.1.2.1. Interacción de Configuraciones

En este apartado vamos a considerar el método de interacción de configuraciones (CI) para obtener la energía de correlación. De todas las aproximaciones variacionales, ésta es la más simple. La idea básica es diagonalizar el Hamiltoniano N-electrónico expresado en funciones de base N-electrónicas, o dicho de otro modo, es la aplicación del método variacional a una función de onda expresada como combinación lineal de funciones de onda N-electrónicas.

Realizamos una primera aproximación HF, obteniendo un conjunto de $2K$ espín-orbitales $\{\chi_i\}$, y por tanto podemos construir la función de onda HF, $|\psi_0\rangle$, para el estado fundamental formada por los N espín-orbitales más bajos en energía. El número total de determinantes de Slater que podemos construir a partir de $2K$ espín-orbitales y N electrones viene determinado por $\binom{2K}{N}$. Cada uno de esos determinantes se puede describir como una simple

excitación, $|\psi_a^r\rangle$, o determinantes que difieren de $|\psi_0\rangle$ en tener el espín-orbital $\{\chi_a\}$ reemplazado por $\{\chi_r\}$; como biexcitación, $|\psi_{ab}^{rs}\rangle$, y así hasta N-excitaciones (siendo a,b,c, los espín-orbitales ocupados y los coeficientes r,s,t, los orbitales virtuales). Así, siempre que $|\psi_0\rangle$ constituya una aproximación lo suficientemente buena a la función de onda exacta $|\Phi_0\rangle$, ésta se puede expandir de la siguiente manera

$$|\psi_0\rangle = C_0|\psi_0\rangle + \sum_{ar} C_a^r |\psi_a^r\rangle + \sum_{\substack{a<b \\ r<s}} C_{ab}^{rs} |\psi_{ab}^{rs}\rangle + \sum_{\substack{a<b<c \\ r<s<t}} C_{abc}^{rst} |\psi_{abc}^{rst}\rangle + \dots \quad (2.27)$$

Ésta es la forma que presenta la función de onda *Full CI*, que constituye el tratamiento más completo que se puede hacer de un sistema dentro de la restricción que supone una base finita. Aún así, se puede prescindir de algunos términos de la expansión, ya que solamente pueden mezclarse entre sí los determinantes de Slater que posean el mismo espín y la misma simetría.

El principal problema del método *Full CI* es la imposibilidad de su aplicación incluso en sistemas pequeños y utilizando una base mínima, por lo que se lleva a cabo una truncación de la base N-electrónica. El tratamiento más utilizado es el que incluye sólo las mono y biexcitaciones, *Interacción de configuraciones Simples y Dobles* (CISD), y excluye el resto. Las biexcitaciones contribuyen de manera notable a la energía de correlación, mientras que las monoexcitaciones no contribuyen de manera directa a la energía de correlación, esto lo demuestra el Teorema de Brillouin, $\langle\psi_0|H|\psi_a^r\rangle = 0$, es decir, las monoexcitaciones no interactúan directamente con el determinante HF. Sin embargo su pequeña contribución indirecta al incluir las biexcitaciones es necesaria para la correcta descripción de las propiedades moleculares.

A pesar de que el método CISD ha sido aplicado ampliamente presenta una deficiencia importante, y es que este método no es *consistente en tamaño* [6], es decir, la energía del sistema no es proporcional al tamaño del sistema, y no es aditiva para sistemas a distancia infinita. Por ejemplo, la energía de dos átomos separados de He a distancia infinita es distinta de la energía de dos átomos individuales de He. La razón es la siguiente, al describir con un método CISD cada átomo estamos incluyendo las biexcitaciones, mientras que para los dos átomos a distancia infinita la función de onda del sistema sería el producto de las dos funciones atómicas, lo que hace aparecer automáticamente términos que corresponden a cuádruples excitaciones, que obviamente no se incluyen cuando los dos átomos se encuentran a distancia finita. Sin embargo, para el caso de estados electrónicos excitados, donde los estudios se centran en la obtención de puntos críticos y diferencias energéticas entre los puntos estacionarios en diferentes estados electrónicos, la metodología CIS puede constituir una primera aproximación que se puede refinar introduciendo la correlación a posteriori con métodos perturbativos o multiconfiguracionales. Tanto el método Full-CI como el HF son consistentes en tamaño.

2.1.2.2. Interacción de Configuraciones Cuadrática

La interacción de configuraciones cuadrática (QCI) es una técnica desarrollada por Pople [7] y colaboradores que introduce la consistencia en tamaño en la teoría CISD a costa de la pérdida del carácter variacional del método. Las expansiones del método CISD se complementan con términos adicionales cuadráticos que dan lugar al método QCISD, haciéndolo consistente en tamaño.

Partimos de la función de onda determinantal Hartree-Fock. El resto de funciones de onda se construyen por sustitución de espín-orbitales ocupados en la función de onda Ψ_0 Hartree-Fock por orbitales virtuales. Los operadores que se utilizan a la hora de construir dichas funciones de onda son:

$$\begin{aligned} T_1 &= \sum_{ar} C_r^a \hat{t}_r^a \\ T_2 &= \frac{1}{4} \sum_{abrs} C_{rs}^{ab} \hat{t}_{rs}^{ab} \\ T_3 &= \frac{1}{36} \sum_{abcrst} C_{rst}^{abc} \hat{t}_{rst}^{abc} \end{aligned} \quad (2.28)$$

Donde \hat{t}_r^a , \hat{t}_{rs}^{ab} y \hat{t}_{rst}^{abc} son operadores de sustitución elementales y C representa los coeficientes variacionales a determinar. Éstos coeficientes se calculan mediante la proyección de la función de Schrödinger $(H - E)\Psi$ sobre las distintas configuraciones generadas a partir de los operadores de sustitución, siendo H el Hamiltoniano completo y E la energía total,

$$\langle \Psi_0 | H - E | \Psi_{CI} \rangle = 0 \quad (2.29)$$

$$\langle \Psi_a^r | H - E | \Psi_{CI} \rangle = 0 \quad (2.30)$$

$$\langle \Psi_{ab}^{rs} | H - E | \Psi_{CI} \rangle = 0 \quad (2.31)$$

Utilizando los operadores descritos en las ecuaciones (2.28), las funciones de onda CID y CISD se pueden escribir como:

$$\Psi_{CID} = (1 + T_2)\Psi_0 \quad (2.32)$$

$$\Psi_{CISD} = (1 + T_1 + T_2)\Psi_0 \quad (2.33)$$

Si definimos,

$$E_{HF} = \langle \Psi_0 | H - E | \Psi_0 \rangle \quad (2.34)$$

$$E = E_{HF} + E_{corr} \quad (2.35)$$

$$\bar{H} = H - E_{HF} \quad (2.36)$$

Entonces las proyecciones para CISD a partir de las ecuaciones (2.29-2.31), y tomando como cero los elementos de la matriz $\langle \Psi_a^r | H | \Psi_0 \rangle$ (Teorema de Brillouin) se pueden escribir de la siguiente forma,

$$\langle \Psi_0 | \bar{H} | T_2 \Psi_0 \rangle = E_{corr} \quad (2.37)$$

$$\langle \Psi_a^r | \bar{H} | (T_1 + T_2) \Psi_0 \rangle = C_a^r E_{corr} \quad (2.38)$$

$$\langle \Psi_{ab}^{rs} | \bar{H} | (1 + T_1 + T_2) \Psi_0 \rangle = C_{ab}^{rs} E_{corr} \quad (2.39)$$

Las energías obtenidas a partir de estas tres ecuaciones no son consistentes en tamaño. Esto es debido a que mientras que la parte derecha de las igualdades tiene una dependencia cuadrática en C , la parte izquierda tiene una dependencia lineal. Para solucionar este problema se añade una serie de términos en el miembro de la izquierda de estas ecuaciones que cancelen los términos cuadráticos de la parte derecha, de esta forma las ecuaciones podrían reescribirse de esta manera,

$$\langle \Psi_0 | H | T_2 \Psi_0 \rangle = E_{corr} \quad (2.40)$$

$$\langle \Psi_a^r | \bar{H} | (T_1 + T_2 + T_1 T_2) \Psi_0 \rangle = C_a^r E_{corr} \quad (2.41)$$

$$\langle \Psi_{ab}^{rs} | \bar{H} | (1 + T_1 + T_2 + \frac{1}{2} T_2^2) \Psi_0 \rangle = C_{ab}^{rs} E_{corr} \quad (2.42)$$

Éste sería el conjunto de ecuaciones a resolver para realizar un cálculo QCISD y siguiendo un procedimiento análogo al descrito podrían generalizarse para niveles de excitación mayores.

De manera general, si se quiere incluir en el cálculo hasta m sustituciones las ecuaciones de proyección seguirán siendo lineales hasta el nivel $(m-2)$, pero deberán añadirse los términos cuadráticos $T_{m-1} T_2$ para el nivel de excitación $(m-2)$ y $T_m T_2$ para el nivel de excitación m . Siempre que aparezca el término $T_2 T_2$ hay que incluir el factor $\frac{1}{2}$.

El método QCI se aplica generalmente incluyendo las mono y biexcitaciones. El efecto de las triexcitaciones puede incluirse llevando a cabo un cálculo QCISDT. Sin embargo, este método es impracticable para moléculas de gran tamaño debido al gran número de elementos de la matriz del Hamiltoniano que involucran triples excitaciones. La alternativa más habitual es tratar las triples excitaciones de un modo perturbativo sobre la solución QCISD. Para ello debemos considerar que los elementos de la matriz V_{st} entre Ψ_s y Ψ_t , siendo s simples y dobles excitaciones y t triples excitaciones, son pequeños, como es requisito indispensable en los métodos perturbativos. El método QCISD(T) [7] también es consistente en tamaño.

2.1.2.3. Teoría de Perturbaciones

La teoría de perturbaciones [8] es un método consistente en tamaño a cualquier orden de truncación con el que podemos obtener la energía de correlación. Los métodos perturbativos no son variacionales, por lo que existe la posibilidad de que la energía obtenida esté por debajo de la energía exacta.

El Hamiltoniano en este caso consta de dos partes:

$$H = H_0 + \lambda H' \quad (2.43)$$

Donde, en la formulación de Møller-Plesset, el Hamiltoniano Hartree-Fock, o también llamado en la teoría de perturbaciones de orden cero, presenta la siguiente forma:

$$H_0 = \sum_i f(i) = \sum_i [h(i) + v^{HF}(i)] \quad (2.44)$$

Y la otra parte que forma el hamiltoniano total es una perturbación, H' , que viene dada por la siguiente expresión:

$$H' = \sum_{i < j} r_{ij}^{-1} - \sum_i v^{HF}(i) \quad (2.45)$$

El parámetro λ permite graduar el efecto de la perturbación. Así, para $\lambda = 0$ estaríamos en el caso en el que el Hamiltoniano es el de orden cero ($H = H_0$), siendo posible aumentar su valor hasta llegar a $\lambda = 1$, donde la perturbación es completa y por tanto el hamiltoniano es el exacto.

Este método parte de la idea de que el Hamiltoniano real, H , difiere muy poco del Hamiltoniano de orden cero, H_0 , siendo por tanto, las diferencias entre las funciones de onda reales y las funciones de onda de orden cero también pequeñas, y lo mismo pasaría para los valores propios. Las autofunciones y autovalores de H se pueden escribir como una expansión de infinitas contribuciones que incluyen, por un lado funciones y valores propios de H_0 , y por otro elementos matriciales de la perturbación. Dado que H es función de λ , sus funciones y valores propios también lo serán

$$\Phi_i = \sum_{n=0}^{\infty} \lambda^n \Psi_i^n \quad (2.46)$$

$$E_i = \sum_{n=0}^{\infty} \lambda^n E_i^{(n)} \quad (2.47)$$

Sustituyendo ambos desarrollos en serie en la ecuación de Schrödinger, y agrupando los términos de igual potencia en λ se llega a la siguiente ecuación,

$$\begin{aligned} & H_0 \Psi_i^{(0)} + \lambda(H_0 \Psi_i^{(1)} + H' \Psi_i^{(0)}) + \lambda^2(H_0 \Psi_i^{(2)} + H' \Psi_i^{(1)}) + \dots = \\ & = E_i^{(0)} \Psi_i^{(0)} + \lambda(E_i^{(1)} \Psi_i^{(0)} + E_i^{(0)} \Psi_i^{(1)}) + \lambda^2(E_i^{(2)} \Psi_i^{(0)} + E_i^{(1)} \Psi_i^{(1)} + E_i^{(0)} \Psi_i^{(2)}) + \dots \end{aligned} \quad (2.48)$$

Para que la igualdad se cumpla para todo λ , los coeficientes de los términos del mismo orden en λ deben ser iguales. Así podemos tener:

Orden cero

$$H_0 |\Psi_i^{(0)}\rangle = E_i^{(0)} |\Psi_i^{(0)}\rangle \quad (2.49)$$

Orden uno

$$(H_0 - E_i^{(0)}) \Psi_i^{(1)} = (E_i^{(1)} - V) \Psi_i^{(0)} \quad (2.50)$$

Orden dos

$$(H_0 - E_i^{(0)}) \Psi_i^{(2)} = E_i^{(2)} \Psi_i^{(0)} + (E_i^{(1)} - V) \Psi_i^{(1)} \quad (2.51)$$

Orden k

$$(H_0 - E_i^{(0)}) \Psi_i^{(k)} = \sum_{n=0}^{k-1} E_i^{(k-n)} \Psi_i^{(n)} - V \Psi_i^{(k-1)} \quad (2.52)$$

A partir de estas ecuaciones y expandiendo las correcciones de orden k , Ψ_i^k , en la base de funciones propias del Hamiltoniano de orden cero tenemos,

$$\Psi_i^{(k)} = \sum_j C_{ij}^{(k)} \Psi_i^{(0)} \quad (2.53)$$

Multiplicando por $\psi_i^{(0)}$ a ambos lados de la igualdad e integrando a todo el espacio se obtienen las dos siguientes expresiones de la energía corregida hasta primer y segundo orden,

$$E_0 = E_0^{(0)} + E_0^{(1)} = \sum_a \varepsilon_a - \frac{1}{2} \sum_{ab} \langle ab || ab \rangle \quad (2.54)$$

$$E_0^2 = \sum_{\substack{a < b \\ r < s}} \frac{|\langle \Psi_0 | \sum_{i < j} r_{ij}^{-1} | \Psi_{ab}^{rs} \rangle|^2}{\varepsilon_a + \varepsilon_b - \varepsilon_r - \varepsilon_s} \quad (2.55)$$

A partir de las ecuaciones anteriores podemos deducir que la energía Hartree-Fock es correcta a primer orden. La corrección de la energía a segundo orden es lo que se conoce como la teoría MP2 [9]. De igual manera pueden obtenerse las expresiones para la corrección de la energía y de la función de onda para órdenes superiores, así podemos tener métodos MP3, MP4, MP5 y MP6, que incluyen, respectivamnete, correcciones hasta tercer, cuarto, quinto y sexto orden. A medida que aumentamos el orden de corrección aumentamos, lógicamente el coste computacional, por lo que de todos ellos el más utilizado es el método MP2.

2.1.2.4. Teoría Coupled Cluster

La teoría *Coupled Cluster* fue originalmente desarrollada por Cizek [10, 11] y Paldus [12], está basada en la idea de escribir la correlación electrónica en términos de interacción de clusters de electrones. Esta metodología tiene la ventaja de ser consistente en tamaño pero presenta la desventaja de no ser un método variacional, por lo que no garantiza que las energías CC obtenidas estén por encima de la energía real del sistema.

La función de onda CC se escribe como la exponencial del operador de cluster:

$$\Psi_{cc} = e^T \Phi_0 \quad (2.56)$$

donde e^T se expande como un desarrollo de Taylor:

$$e^T = 1 + T + \frac{1}{2}T^2 + \frac{1}{6}T^3 + \dots = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{1}{k!} T^k \quad (2.57)$$

siendo T el operador de cluster de la siguiente forma:

$$T = T_1 + T_2 + T_3 + \dots + T_N \quad (2.58)$$

Cada operador T_i actuando sobre la función HF genera todos los i-ésimos determiannntes de Slater excitados:

$$T_1 \phi_0 = \sum_i^{occ} \sum_a^{vir} t_i^a \phi_i^a \quad (2.59)$$

$$T_2 \phi_0 = \sum_{i > j}^{occ} \sum_{a > b}^{vir} t_j^{ab} \phi_{ij}^{ab} \quad (2.60)$$

Usando la función de onda CC obtenemos la ecuación de Schrödinger

$$He^T \Phi_0 = Ee^T \Phi_0 \quad (2.61)$$

y, por lo tanto, la energía viene dada por la siguiente expresión:

$$E_{cc} = \langle \phi_0 | He^T | \phi_0 \rangle \quad (2.62)$$

Si ahora expandimos el operador exponencial y aplicamos el hamiltoniano solamente teniendo en cuenta los términos mono y bielectrónicos, obtenemos:

$$E_{cc} = \langle \phi_0 | H | \phi_0 \rangle + \langle \phi_0 | HT_1 | \phi_0 \rangle + \langle \phi_0 | HT_2 | \phi_0 \rangle + \frac{1}{2} \langle \phi_0 | HT_1^2 | \phi_0 \rangle \quad (2.63)$$

$$E_{cc} = E_0 + \sum_i^{occ} \sum_a^{vir} t_i^a \langle \phi_0 | H | \phi_i^a \rangle + \sum_{i>j}^{occ} \sum_{a>b}^{vir} t_j^{ab} (t_{ij}^{ab} + t_i^a t_j^b - t_i^b t_j^a \langle \phi_0 | H | \phi_{ij}^{ab} \rangle) \quad (2.64)$$

La energía de correlación Coupled Cluster viene determinada completamente por los coeficientes t (amplitudes) de las simples y dobles excitaciones y por las integrales bielectrónicas de los orbitales moleculares.

Si incluimos todos los operadores de cluster T_N en T todos los posibles determinantes de las excitaciones estarían generados y por tanto la función de onda CC sería equivalente a un cálculo *full*CI. Esto es computacionalmente imposible, incluso para sistemas pequeños, por lo que debemos truncar el operador T hasta un nivel determinado de excitación.

La primera aproximación será sólo incluir las dobles excitaciones, es decir, $T = T_2$ y se denomina *Coupled Cluster Doubles* (CCD). Tomando el operador cluster como $T = T_1 + T_2$ tenemos el método CCSD, en el que hemos incluido las simples y dobles excitaciones, y es más completo que el modelo anterior. En este caso el operador exponencial tiene la siguiente forma:

$$e^{T_1+T_2} = 1 + T_1 + (T_2 \frac{1}{2} T_1^2) + (T_2 T_1 + \frac{1}{6} T_1^3) + (\frac{1}{2} T_2^2 + \frac{1}{2} T_2 T_1^2 + \frac{1}{24} T_1^4) + \dots \quad (2.65)$$

Sí incluimos las triples excitaciones tendremos el método CCSDT, pero el coste computacional es muy grande, por lo que podemos usar el método CCSD(T), en el que incluimos las triples excitaciones tratadas de manera perturbativa. Estas contribuciones se calculan usando la fórmula del método MP4 pero utilizando los coeficientes t del CCSD en lugar de los coeficientes perturbativos habituales para las correcciones en la función de onda. También para el método CCSD(T) se incluye un término de quinto orden perturbativo que describe los acoplamientos entre las simples y triples excitaciones.

2.2. Teoría del Funcional de la Densidad, DFT

La Teoría del Funcional de la Densidad [13] constituye un método alternativo a los métodos *ab initio* convencionales de introducir los efectos de la correlación electrónica en la ecuación de Schrödinger electrónica. La base de la DFT es la utilización de la densidad electrónica en lugar de la función de onda para calcular la energía de un sistema.

El principal problema que presentan este tipo de métodos es que no se conoce la fórmula matemática exacta del funcional que relaciona la densidad electrónica con la energía, y por

tanto, es necesario recurrir a expresiones aproximadas. Estas aproximaciones suelen proporcionar muy buenos resultados, pero en aquellos casos en los que el funcional falla no existe ninguna manera sistemática de mejorarlo. Aún así, los métodos basados en la DFT se han popularizado en las últimas décadas ya que comparados con los métodos *ab initio* son sustancialmente más sencillos y requieren menos recursos computacionales.

2.2.1. Teorema de Hohenberg y Kohn

El primer teorema de Hohenberg y Kohn [14] supone el nacimiento de la teoría del funcional de la densidad, y se enuncia así:

"Cualquier observable de un estado estacionario fundamental no degenerado puede ser calculado, en principio de forma exacta, a partir de la densidad electrónica de este estado fundamental, es decir, cualquier observable puede escribirse como un funcional de la densidad electrónica del estado fundamental."

Para demostrar este teorema, en primer lugar demostraremos que para una densidad $\rho(r)$ dada, el potencial externo queda determinado, excepto por una constante aditiva. La demostración se realiza por reducción al absurdo. Supongamos que tenemos la densidad exacta de un estado fundamental $\rho(r)$ y que ese estado es no degenerado. Asumimos que la misma densidad puede obtenerse partiendo de dos potenciales externos (electrón-núcleo) distintos, $v_1(r)$ y $v_2(r)$, que generarán dos hamiltonianos diferentes, \hat{H}_1 y \hat{H}_2 . Éstos producen dos funciones de onda distintas para el estado fundamental Ψ_1 y Ψ_2 , que corresponden a su vez a dos energías diferentes, $E_1 = \langle \Psi_1 | \hat{H}_1 | \Psi_1 \rangle$ y $E_2 = \langle \Psi_2 | \hat{H}_2 | \Psi_2 \rangle$.

Con estas condiciones calculamos el valor esperado de la energía de Ψ_2 con el hamiltoniano \hat{H}_1 , basándonos en el principio variacional:

$$\begin{aligned} E_1 < \langle \Psi_2 | \hat{H}_1 | \Psi_2 \rangle &= \langle \Psi_2 | \hat{H}_2 | \Psi_2 \rangle + \langle \Psi_2 | \hat{H}_1 - \hat{H}_2 | \Psi_2 \rangle = \\ &= E_2 + \int \rho(\vec{r}) [\nu_1(\vec{r}) - \nu_2(\vec{r})] d\vec{r} \end{aligned} \quad (2.66)$$

Realizamos el mismo procedimiento para el cálculo del valor esperado de la energía de Ψ_1 con el hamiltoniano \hat{H}_2 :

$$\begin{aligned} E_2 < \langle \Psi_1 | \hat{H}_2 | \Psi_1 \rangle &= \langle \Psi_1 | \hat{H}_1 | \Psi_1 \rangle + \langle \Psi_1 | \hat{H}_2 - \hat{H}_1 | \Psi_1 \rangle = \\ &= E_1 + \int \rho(\vec{r}) [\nu_2(\vec{r}) - \nu_1(\vec{r})] d\vec{r} \end{aligned} \quad (2.67)$$

Si sumamos las ecuaciones (2.66) y (2.67) se obtiene la siguiente contradicción:

$$E_1 + E_2 < E_2 + E_1 \quad (2.68)$$

Por lo tanto se concluye que $\rho(r)$ determina el hamiltoniano (excepto una constante aditiva) y la función de onda del estado fundamental, y por extensión todas las propiedades observables del estado fundamental.

Esta demostración es únicamente válida para estados fundamentales no degenerados y siempre que $\rho(r)$ sea N-representable y v-representable. Que sea N-representable se refiere a que debe ser una función definida positiva en todo el espacio y su integral debe ser igual al número total de electrones del sistema:

$$\rho(\vec{r}) \geq 0 \quad \int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N \quad (2.69)$$

Que sea v-representable significa que existe un potencial externo a partir del cual puede derivarse la densidad $\rho(r)$. Esta condición es más difícil de comprobar, de hecho se ha demostrado que existen densidades de prueba razonables que no pueden derivarse de ningún potencial externo.

Hemos visto que el punto de partida del DFT es la expresión de la energía como funcional de la densidad, teniendo la siguiente forma:

$$E[\rho] = T[\rho] + V_{Ne}[\rho] + J[\rho] + W_{XC}[\rho] + V_{NN} \quad (2.70)$$

Dónde el término $T[\rho]$ representa la energía cinética de los electrones, $V_{Ne}[\rho]$ corresponde a la energía potencial electrón-núcleo, $J[\rho]$ es el término de repulsión coulombiana entre electrones y $W_{XC}[\rho]$ representa la energía de correlación-intercambio, es decir, representa la interacción entre la densidad electrónica $\rho(\vec{r}_1)$ con su agujero de correlación intercambio $\rho_{XC}(\vec{r}_1, \vec{r}_2)$.

El segundo teorema de Hohenberg y Kohn proporciona el principio variacional para $E[\rho]$, y se enuncia de la siguiente manera:

"La densidad electrónica de un estado fundamental no degenerado puede ser calculada, en principio de forma exacta, determinando aquella densidad que minimiza la energía del estado fundamental".

O dicho de otro modo, para una densidad de prueba, $\tilde{\rho}(\vec{r})$, que sea v-representable, ($\tilde{\rho}(\vec{r}) \geq 0$) y N-representable, ($\int \tilde{\rho}(\vec{r}) d\vec{r} = N$) se cumple que:

$$E_0 \leq E_\nu[\tilde{\rho}(\vec{r})] \quad (2.71)$$

A través del método de los multiplicadores de Lagrange e introduciendo como restricción $\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} - N = 0$ se llega a la ecuación fundamental del DFT:

$$\mu = \frac{\delta E_\nu[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} = \nu_n(\vec{r}) + \frac{\delta F_{HK}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (2.72)$$

Donde ν representa el potencial químico, $\nu_n(\vec{r})$ es el potencial electrón-núcleo, y $F_{HK}[\rho]$ se define como:

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho]; \quad V_{ee}[\rho] = J[\rho] + W_{XC}[\rho] \quad (2.73)$$

La ecuación (2.72) indica la forma de minimizar la energía para determinar así la densidad exacta del estado fundamental. El problema es que no se conoce la expresión que relaciona $F_{HK}[\rho]$ con la densidad, más concretamente, se desconoce la forma exacta de $T[\rho]$.

2.2.2. Método de Kohn-Sham

Kohn y Sham [15] desarrollaron un método para poder calcular la energía cinética a partir de la densidad electrónica ρ . Para ello partieron de un sistema de referencia de N electrones que no interaccionan entre ellos, moviéndose bajo un potencial externo $\nu_s(r)$. Si aplicamos este potencial al sistema se genera una función de onda, Ψ_s , que tiene la misma densidad que el sistema real. El hamiltoniano de este sistema sólo contiene términos monoeléctricos:

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^N \hat{h}(i) = \sum_{i=1}^N -\frac{1}{2} \nabla^2(i) + \sum_{i=1}^N \hat{\nu}_s(i) \quad (2.74)$$

La función de onda exacta de este sistema es el determinante de Slater:

$$\Psi_s = \frac{1}{\sqrt{N!}} |\chi_1(1)\chi_2(2)\dots\chi_N(N)| \quad (2.75)$$

Los orbitales moleculares de este determinante se obtienen resolviendo las ecuaciones de HF:

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + \nu_s(\vec{r}) \right] \chi_i = \varepsilon \chi_i \quad (2.76)$$

La densidad exacta y la energía cinética exacta para el sistema serían:

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^{N_{oc}} |\chi_i(\vec{r})|^2 \quad (2.77)$$

$$T_s[\rho] = \sum_{i=1}^{N_{oc}} \langle \chi_i | -\frac{1}{2}\nabla^2 | \chi_i \rangle \quad (2.78)$$

La ecuación fundamental de la DFT para este sistema tendría la forma:

$$\mu = \frac{\delta E_\nu[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} = \nu_n(\vec{r}) + \frac{\delta T_s[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (2.79)$$

Donde $E_\nu[\rho]$ presenta la siguiente forma:

$$E_\nu[\rho] = \sum_{i=1}^{N_{occ}} \varepsilon_i = T_s[\rho] + \int \nu_s(\vec{r}) \rho(\vec{r}) d(\vec{r}) \quad (2.80)$$

Si se extiende el desarrollo anterior a un sistema real en el que los electrones interactúan entre sí, la ecuación de la energía quedaría de la siguiente manera:

$$E_\nu[\rho] = T[\rho] + \int \rho(\vec{r}) \nu_n(\vec{r}) d\vec{r} + V_{ee}[\rho] \quad (2.81)$$

$$E_\nu[\rho] = T_s[\rho] + \int \rho(\vec{r}) \nu_n(\vec{r}) d\vec{r} + J[\rho] + (T[\rho] - T_s[\rho]) + (V_{ee}[\rho] - J[\rho]) \quad (2.82)$$

El último sumando de la ecuación se define como $W_{XC}[\rho]$, y representa la energía de correlación-intercambio de la parte electrónica.

Por lo tanto la *energía de correlación-intercambio total*, $E_{xc}[\rho]$, vendría definida por la siguiente expresión:

$$E_{xc}[\rho] = (T[\rho] - T_s[\rho]) + (V_{ee}[\rho] - J[\rho]) = T_c[\rho] + W_{XC}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) \nu_{xc}(\vec{r}) \quad (2.83)$$

Donde $T_c[\rho]$ se define como la diferencia de energía cinética entre el sistema real y el de referencia, y se denomina *energía cinética de correlación*. Con estas consideraciones podemos reescribir la ecuación (2.82), obteniendo:

$$E_\nu[\rho] = T_s[\rho] + \int \rho(\vec{r}) \nu_n(\vec{r}) d\vec{r} + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (2.84)$$

La aplicación de la ecuación fundamental la DFT a (2.84) nos lleva a :

$$\mu = \frac{\delta E_\nu[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} = \frac{\delta T_s[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} + \nu_n(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}_2)}{|\vec{r}_1 - \vec{r}_2|} d\vec{r}_2 + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (2.85)$$

Se puede definir el potencial electrostático total, $\phi(\vec{r})$, como la suma del potencial electrostático de los núcleos y de los electrones,

$$\phi(\vec{r}) = \nu_n(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}_2)}{|\vec{r}_1 - \vec{r}_2|} d\vec{r}_2 \quad (2.86)$$

$$\mu = \frac{\delta E_\nu[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} = \frac{\delta T_s[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} + (\phi(\vec{r}) + \nu_{xc}(\vec{r})) = \frac{\delta T_s[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} + \nu_{eff}(\vec{r}) \quad (2.87)$$

Si comparamos esta ecuación con la correspondiente al sistema de partículas que no interactúan entre sí (2.72), la única diferencia que se observa es el potencial al cual están sometidos los electrones.

Al igual que en el método HF, en el procedimiento de resolución se parte de un conjunto de orbitales moleculares de prueba, $\{\chi_i\}$, con los que se construye una densidad electrónica inicial. Esta densidad sirve a su vez para poder obtener $\nu_{eff}(\vec{r})$ a partir de $\phi(\vec{r})$ y solucionar a continuación las ecuaciones de Kohn-Sham, $\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + \nu_{eff}(\vec{r})\right]\chi_i = \varepsilon\chi_i$, hasta convergencia.

Del potencial efectivo, $\nu_{eff}(\vec{r})$, se conoce la forma de $\phi(\vec{r})$ pero no de $\nu_{xc}(\vec{r})$. De este modo, la densidad electrónica se aproximará más a la densidad electrónica exacta a medida que $\nu_{xc}(\vec{r})$ se acerque más al potencial de correlación-intercambio exacto. En este sentido, la DFT tiene potencialmente la capacidad de incorporar toda la energía de correlación, a diferencia de HF.

2.2.3. Aproximaciones al potencial de correlación-intercambio.

Un aspecto básico dentro de la DFT es disponer de un buen potencial de correlación-intercambio para poder aplicar las ecuaciones de Kohn-Sham. Existen distintas aproximaciones a la energía de correlación-intercambio.

2.2.3.1. Aproximación de la densidad local LDA

Esta aproximación se basa en la suposición de que la densidad varía lentamente con la posición, por lo que podemos asumir que la densidad sólo depende del punto en el que nos hallamos. La energía de correlación-intercambio puede escribirse como:

$$E_{xc}[\rho] = \int \rho(\vec{r})\varepsilon_{xc}[\rho]d\vec{r} \quad (2.88)$$

Donde $\varepsilon_{xc}[\rho]$ se define como la energía de correlación-intercambio por partícula. Derivando el funcional de $E_{xc}[\rho]$ se obtiene la expresión para el potencial de correlación-intercambio,

$$\nu_{xc}(\vec{r}) = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho} = \frac{\delta \rho(\vec{r})\varepsilon_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (2.89)$$

En la aproximación local de la densidad, la $\varepsilon_{xc}[\rho]$ se puede escribir como suma de dos contribuciones, por un lado la correlación y por otro el intercambio,

$$\varepsilon_{xc}^{LDA}[\rho] = \varepsilon_x^{LDA}[\rho] + \varepsilon_c^{LDA}[\rho] \quad (2.90)$$

siendo la energía de intercambio por partícula,

$$\varepsilon_x^{LDA}[\rho] = -\frac{9}{4}\alpha\left(\frac{3}{8\Pi}\right)^{1/3}\rho^{1/3} \quad (2.91)$$

Por lo que la energía y el potencial de intercambio vendrían dados por las siguientes expresiones:

$$E_x^{LDA}[\rho] = -\frac{9}{4}\alpha\left(\frac{3}{8\Pi}\right)^{1/3}\int\rho^{4/3}d\vec{r} \quad (2.92)$$

$$\nu_{xc}^{LDA}[\rho] = -\frac{3}{2}\alpha\left(\frac{3}{\Pi}\right)^{1/3}\rho^{1/3} \quad (2.93)$$

El término de correlación viene dado por el término de Vosko, Wilk y Nusair [16], y presenta una forma muy complicada.

2.2.3.2. Aproximación de la densidad de espín local LSDA

En el caso de la aproximación de la densidad de espín local, tenemos sistemas de capa abierta donde las densidades α y β se minimizan por separado:

$$\rho(\vec{r}) = \rho^\alpha(\vec{r}) + \rho^\beta(\vec{r}) = \sum_{i=1}^{N_\alpha} |\chi_i^\alpha|^2 + \sum_{i=1}^{N_\beta} |\chi_i^\beta|^2 \quad (2.94)$$

$$E_\nu[\rho^\alpha] = T_s[\rho^\alpha] + \int \nu_n(\vec{r})\rho^\alpha(\vec{r})d\vec{r} + J[\rho^\alpha] + E_{xc}[\rho^\alpha] \quad (2.95)$$

$$E_{xc}^{LSDA}[\rho^\alpha] = E_x^{LSDA}[\rho^\alpha] + E_c^{LSDA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] \quad (2.96)$$

$$E_x^{LSDA}[\rho^\alpha] = -\frac{9}{4}\alpha\left(\frac{3}{8\Pi}\right)^{1/3}\int(\rho^\alpha)^{4/3}d\vec{r} \quad (2.97)$$

$$E_c^{LSDA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int \rho^\alpha(\vec{r})\varepsilon_c[\rho^\alpha, \rho^\beta]d\vec{r} \quad (2.98)$$

Las ecuaciones para la parte de la densidad β se desarrollarían de manera equivalente.

A partir de aquí se minimizarían por separado, pero no independientemente, las siguientes ecuaciones:

$$\delta\left[E_\nu[\rho^\alpha] - \mu^\alpha\left(\rho^\alpha(\vec{r})d\vec{r} - N_\alpha\right)\right] = 0 \quad (2.99)$$

$$\delta\left[E_\nu[\rho^\beta] - \mu^\beta\left(\rho^\beta(\vec{r})d\vec{r} - N_\beta\right)\right] = 0 \quad (2.100)$$

2.2.3.3. Correcciones de gradiente

En las aproximaciones LDA y LSDA se asume que los efectos de correlación-intercambio sólo dependen del valor de la densidad en cada punto. Sin embargo, existe una familia de métodos que incluyen la variación de la densidad a través del gradiente.

$$E_{xc}^{GGA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f(\rho^\alpha(\vec{r}), \rho^\beta(\vec{r}), \nabla\rho^\alpha(\vec{r}), \nabla\rho^\beta(\vec{r}))d(\vec{r}) \quad (2.101)$$

El funcional de la energía de correlación-intercambio suele dividirse en dos partes, una de correlación y otra de intercambio que se tratan por separado:

$$E_{xc}^{GGA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = E_x^{GGA} + E_c^{GGA} \quad (2.102)$$

Muchos de estos funcionales se desarrollan teniendo en cuenta el comportamiento de los funcionales verdaderos aunque desconocidos, como es el caso por ejemplo del comportamiento asintótico del potencial de correlación-intercambio cuando $r \rightarrow \infty$.

Esta aproximación presenta mejoras en las geometrías y en las densidades de carga con respecto a las aproximaciones locales. También se observa una mejora en el estudio de sistemas con enlace de Hidrógeno, pero falla para complejos de Van der Waals.

2.2.3.4. Funcionales híbridos

Un funcional híbrido mezcla potenciales de intercambio tipo HF, en los que se han sustituido los orbitales HF por orbitales Kohn-Sham,

$$E_x^{exacto} = -\frac{1}{4} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \left\langle \chi_i^{KS}(1) \chi_j^{KS}(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_j^{KS}(1) \chi_i^{KS}(2) \right\rangle \quad (2.103)$$

con potenciales de correlación E_c^{GGA} , y de intercambio E_x^{GGA} , del gradiente corregido.

En el estudio que a continuación se presenta la metodología empleada fue DFT con el funcional B3LYP [17, 18], que viene definido por la siguiente expresión:

$$E_x^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x) E_x^{LSDA} + a_0 E_x^{exacto} + a_x E_x^{B88} + (1 - a_c) E_c^{VWN} + a_c E_c^{LYP} \quad (2.104)$$

Los valores de los parámetros $a_0 = 0,20$, $a_x = 0,72$, $a_c = 0,81$, se eligieron de tal forma que se obtuviera un buen ajuste con las energías de atomización molecular experimentales. Los términos E_x^{B88} , E_c^{VWN} y E_c^{LYP} denotan respectivamente, el funcional de intercambio de gradiente corregido de Becke de 1988 [19], el funcional de correlación LSDA de Vosko-Wilk-Nusair [16] y uno de los funcionales de correlación de gradiente corregido, el funcional de Lee-Yang-Parr [18].

2.3. Funciones de base

Los métodos *ab initio* intentan resolver la ecuación de Schrödinger sin utilizar parámetros experimentales. Existen gran cantidad de aproximaciones y distintos métodos para resolver dicha ecuación y poder comparar después con los datos experimentales.

Una de las aproximaciones inherente a todos los métodos *ab initio* es la introducción de funciones de base. Las funciones de base se pueden definir como descripciones matemáticas de los orbitales dentro de un sistema, que al combinarse aproximan la función electrónica total. Expandir una función de onda en un conjunto de funciones de base no es una aproximación si la base es completa, pero esto es computacionalmente inviable. Este problema se soluciona introduciendo conjuntos de base finitos. Debemos tener en cuenta dos cosas a la hora de escoger un conjunto de funciones de base que sea eficaz y que posea la mayor precisión posible. Por un lado la expansión del orbital molecular debe tener el menor número

de términos posible, proporcionando una representación adecuada del mismo. Y por otro lado debemos considerar la velocidad a la hora de calcular integrales bielectrónicas.

Las funciones de base más comunmente utilizadas son las funciones de Slater (STO) y las funciones Gaussianas (GTO).

2.3.1. Funciones de Slater (STO)

Los orbitales de tipo Slater [20] tienen la siguiente forma:

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = NY_{l,m}(\theta, \varphi)r^{n-1}e^{-\zeta r} \quad (2.105)$$

donde N es una constante de normalización, $Y_{l,m}$ son los armónicos esféricos y ζ es la carga nuclear efectiva y determina el tamaño de los correspondientes orbitales, cuanto mayor sea este exponente menos difuso será el orbital. La dependencia exponencial en la distancia entre los núcleos y los electrones nos permite obtener los orbitales exactos para el átomo de hidrógeno. Pero los STO no tienen nodos radiales y deben ser introducidos haciendo combinaciones lineales de STO. La dependencia exponencial asegura una rápida convergencia con el incremento del número de funciones de base, pero los cálculos de las integrales bielectrónicas a tres y cuatro centros no pueden ser llevadas a cabo analíticamente, por lo que se hace necesario el uso de métodos numéricos para resolverlos. Los STOs son principalmente usados para sistemas mono y diatómicos donde las integrales a tres y cuatro centros no existen. Otras deficiencias inherentes a la utilización de STOs son por un lado que orbitales con los mismos valores de l y m y distinto valor de n no son ortogonales entre sí y por otra parte, orbitales ns con $n > 1$ presentan amplitud cero en el núcleo.

2.3.2. Funciones Gaussianas

Los orbitales de tipo Gaussianas [21] tienen la siguiente forma en términos de coordenadas polares o cartesianas:

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = NY_{l,m}(\theta, \varphi)r^{2n-2-l}e^{-\zeta r^2} \quad (2.106)$$

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(x, y, z) = Nx^{l_x}y^{l_y}z^{l_z}e^{-\zeta r^2} \quad (2.107)$$

donde la suma de l_x , l_y y l_z determina el tipo de orbital (por ejemplo, $l_x + l_y + l_z = 1$ es un orbital p). Aunque un GTO parezca similar en los dos grupos de coordenadas, hay una sutil diferencia. Un GTO de tipo d escrito en términos de armónicos esféricos tiene cinco componentes ($Y_{2,2}, Y_{2,1}, Y_{2,0}, Y_{2,-1}, Y_{2,-2}$), pero se convierten en seis en coordenadas cartesianas ($x^2, y^2, z^2, xy, xz, yz$). Las seis funciones pueden ser transformadas en cinco funciones d y una función s adicional ($x^2 + y^2 + z^2$).

De forma análoga, hay 10 funciones cartesianas de tipo f que pueden ser transformadas en siete funciones esféricas de tipo f y un conjunto de tres funciones p adicionales. Normalmente el programa evalúa las integrales bielectrónicas y adapta las coordenadas cartesianas, y generan las funciones puras d transformando esas seis componentes cartesianas en cinco funciones d .

Uno de los principales problemas de la utilización de funciones GTO es que no describen correctamente el comportamiento de las funciones HF tanto para regiones próximas al núcleo, como para distancias mayores. Para $r = 0$ las funciones gaussianas presentan una pendiente igual a cero, y a distancias mayores decrecen rápidamente. Sin embargo, son muy

convenientes a la hora de calcular integrales bielectrónicas, ya que todas ellas se pueden resolver analíticamente.

Para solucionar este problema se utilizan las denominadas *funciones gaussianas contraídas* (CGF). La ventaja de estas funciones es que eligiendo correctamente los parámetros de contracción (exponentes de gaussianas y coeficientes de expansión) de tal manera que ninguno de estos parámetros cambie a lo largo del proceso SCF, se puede reproducir cualquier tipo de función a la vez que se sigue evaluando las integrales bielectrónicas de funciones gaussianas de manera analítica.

2.3.3. Bases de Pople y colaboradores

A principios de los años 70 el grupo de Pople empieza a publicar los estudios acerca de lo que se denominó *bases mínimas* o conjunto de funciones de base STO- n G [22]. Se trata de un conjunto de funciones de base que se ajustan por mínimos cuadrados a orbitales STO. Sin embargo, este conjunto de funciones de base no es demasiado flexible, ya que normalmente se usan los mismos orbitales $1s$, $2s$, $2p$ para describir los átomos aislados y los átomos dentro de la molécula.

La base STO- n G consiste en la representación de un orbital tipo Slater a partir de la contracción de n gaussianas primitivas, el valor de n varía entre 2 y 6. La más utilizada de ellas es la denominada STO-3G, en la cual se representa la función tipo Slater empleando tres gaussianas. La ventaja más notable es el bajo coste computacional y la obtención de estructuras razonablemente buenas.

Las deficiencias más acusadas de este conjunto de funciones de bases son por ejemplo, que el número de funciones de base no es proporcional al número de electrones del sistema, no es capaz de describir la expansión o contracción de la distribución de carga de un átomo en función del entorno molecular, y tampoco es capaz de describir la anisotropía de la distribución de carga.

La primera mejora al problema de la falta de flexibilidad de la base mínima aparece con la base *Doble Zeta* (DZ). Este conjunto consta de dos funciones de base por cada una que se incluye en la base mínima. Cada orbital de la base se desdobra en dos, uno contraído y otro difuso. El método variacional se encarga de garantizar que se mezclen adecuadamente a través del parámetro variacional λ . Si el orbital debe expandirse al pasar al entorno molecular λ será grande, si por el contrario el orbital se debe contraer al pasar al entorno molecular λ será pequeño. De esta manera se resuelve el problema del entorno molecular y de la anisotropía que aparecía al utilizar la base mínima.

El esfuerzo computacional que supone utilizar bases DZ se puede aliviar empleando bases *Split Valence*. En este caso sólo se desdoblan los orbitales de valencia, de manera que las capas internas siguen descritas por una función. Teniendo en cuenta que las capas internas son las que más contribuyen a la energía total, éstas se describen mediante la contracción de 4 ó 6 gaussianas primitivas (4-31G [23] o 6-31G [24] respectivamente). Al ser las capas de valencia las más importantes a la hora de determinar propiedades químicas, éstas se desdoblan en dos funciones, una de ellas contracción de 3 gaussianas primitivas y la otra formada por una gaussiana no contraída.

El siguiente paso fue la utilización de conjuntos de base *Triple o Cuádruple Zeta*, pero la mejora de estas bases con respecto a la DZ no compensa el coste computacional que conlleva el uso de bases tan grandes. La siguiente mejora, por tanto, consiste en la introducción de *funciones de polarización* [25]. Éstas tienen un momento angular mayor al de los átomos en

su estado fundamental, y con ellas se describen los cambios que el átomo experimenta en el entorno molecular. Se incluyen funciones de tipo d para los átomos del primer periodo, funciones de tipo p para el caso del átomo de Hidrógeno y Helio, funciones f para los del segundo periodo... La utilización de una base 6-31G* simboliza que se ha incluido un conjunto de 6 gaussianas primitivas d por cada átomo pesado. Estas 6 gaussianas generarían, por combinación lineal, las 5 funciones d usuales y una función s . La base 6-31G** difiere de la anterior en la adición de un conjunto de funciones p no contraídas por átomo de Hidrógeno.

Para describir aniones y sistemas en las que aparecen interacciones tipo enlace de Hidrógeno o fuerzas de Van der Waals, es necesario incluir, además de las funciones de polarización, las denominadas *funciones difusas* [26]. Éstas son funciones sp con exponentes muy bajos que describen las regiones alejadas del núcleo. Así, una base 6-31+G* añade un conjunto de funciones difusas sp sobre los átomos pesados, mientras que una base 6-31++G* añade, además, otro conjunto de funciones difusas sobre los átomos de hidrógeno.

A la hora de utilizar métodos que incluyen correlación electrónica se suelen utilizar bases *Split Valence Triple-Z*, en las que de nuevo la capa interna se describe como contracción de 6 gaussianas primitivas, y la capa de valencia se desdobla en tres funciones. Una base muy utilizada, debido a la fiabilidad de sus resultados, es la base 6-311+G(3df,2p). Es una base *Split Valence Triple-Z* con funciones de polarización 3df sobre los átomos pesados y 2p sobre los átomos de hidrógeno, además de funciones difusas sobre los átomos pesados.

2.3.4. Funciones de base de Dunning

La mayoría de las bases que se utilizan describen únicamente la correlación de los electrones de valencia. La ausencia de funciones de correlación para los electrones de core, cuando utilizamos métodos que incluyen todos los electrones en el cálculo de la correlación, puede conducir a resultados poco fiables.

A finales de los años 80 Dunning y colaboradores [27, 28] desarrollaron una familia de funciones de base optimizadas para incluir los efectos de correlación tanto en átomos como en moléculas, son las denominadas funciones de base correlacionalmente consistentes, cc-pVnZ, (*correlation consistent polarized valence nZ basis set*). Una base correlacionalmente consistente es aquella que contiene todas aquellas funciones de correlación que son del mismo orden y al mismo tiempo disminuyen sustancialmente la energía.

Para los átomos del primer periodo la base correlacionalmente consistente más simple, cc-pVDZ, consta de un conjunto de funciones primitivas ($9s5p1d$) contraídas como $[3s2p1d]$. La base cc-pVTZ consta de ($10s5p2d1f$) funciones primitivas contraídas como $[4s3p2d1f]$. Y la base cc-pVQZ incluye un conjunto de funciones primitivas ($12s6p3d2f1g$) contraídas según el esquema $[5s4p3d2f1g]$.

Para describir las distribuciones de carga más difusas (por ejemplo en aniones) las bases anteriores se pueden aumentar con funciones adicionales optimizadas para los aniones atómicos. Esto conduce a las bases aumentadas aug-cc-pVDZ, aug-cc-pVTZ y aug-cc-pVQZ, con los siguientes sistemas de contracción: $(10s5p2d)/[45s4p3d2f]$, $(11s6p3d2f)/[4s3p2d]$ y $(13s7p4d3f2g)/[6s5p4d3f2g]$, respectivamente.

En casos concretos, puede ser importante la determinación de los efectos de correlación de core y core-valencia para el cálculo de energías de enlace, geometrías moleculares, constantes espectroscópicas y frecuencias armónicas de vibración. Por ello se desarrollaron las bases cc-pCVnZ, o *correlation consistent polarized core -valence basis sets* [29]. En las cuales se

incorporan funciones (core + core-valencia) para describir los efectos de correlación de manera correlacionalmente consistente.

El último tipo de bases desarrolladas por Dunning y colaboradores fueron las denominadas cc-pwCVnZ (*correlation consistent polarized weighted core-valence basis sets*) [30], en las cuales se considera la energía de correlación core-core como una pequeña contribución ponderada cercana al 1 %.

2.4. Teoría de Átomos en Moléculas

Los métodos descritos hasta ahora en esta memoria constituyen distintas aproximaciones a la ecuación de Schrödinger con el fin de predecir y entender las propiedades de determinados sistemas de interés. En la mayoría de los casos, sin embargo, los químicos estamos interesados en algo más que la energía, la geometría, y otras propiedades de la molécula que puede obtenerse directamente de tales cálculos. Resulta muy interesante la información basada en el análisis topológico de la función densidad de carga [31], ésta permite definir los conceptos de átomo, enlace, estructura molecular y estabilidad estructural.

La densidad electrónica viene dada por la siguiente ecuación:

$$\rho(\vec{r}) = \int |\Psi|^2 d\tau \quad (2.108)$$

La densidad electrónica se obtiene para una configuración nuclear fija, por lo tanto constituye una función monoelectrónica que depende paramétricamente de las coordenadas nucleares.

2.4.1. Puntos críticos de la densidad electrónica y su clasificación

Cada rasgo topológico de la densidad electrónica, $\rho(r)$, ya sea máximo, mínimo o punto de silla, está asociado a un punto crítico de enlace (cp), un punto denotado por la coordenada r_c y que cumple que $\nabla\rho(\vec{r}) = 0$. El comportamiento de la densidad en los alrededores de estos puntos críticos se obtiene mediante la expansión de la serie de Taylor de $\rho(r)$ sobre r_c .

Si diagonalizamos la matriz del Hessiano de $\rho(\vec{r})$ obtenemos las tres principales curvaturas de la densidad electrónica, cuyo valor será negativo en el caso de un máximo, o positivo si se trata de un mínimo. Los puntos críticos vienen definidos por el *rango*, ω , que es el número de curvaturas distintas de cero, y por la *signatura*, σ , que corresponde a la suma algebraica de los signos de las curvaturas. De tal manera que cada punto crítico viene etiquetado en función de su rango y su signatura de la siguiente manera $cp(\omega, \sigma)$. Los puntos críticos para configuraciones nucleares estables poseen rango $\omega = 3$. Un punto crítico de enlace con un rango $\omega < 3$ se dice de él que está *degenerado*, son los denominados *puntos de catástrofe*.

Los puntos críticos con rango igual a tres se clasifican en:

- *Puntos(3,-3)* Todas las curvaturas de $\rho(\vec{r})$ en el punto crítico son negativas y $\rho(\vec{r})$ es un máximo local en r_c . Estos puntos están asociados a las posiciones de los núcleos.
- *Puntos(3,-1)* Se trata de *puntos críticos de enlace* (Figura 2.1). Dos curvaturas son negativas y $\rho(\vec{r})$ es un máximo en r_c , los dos ejes principales asociados a las curvaturas negativas definen un plano perpendicular al eje internuclear. La dirección asociada a

la curvatura positiva, dirección a lo largo de la cual la función de densidad es mínima, corresponde con el eje internuclear.

- *Puntos(3,+1) Punto crítico de anillo.* Dos curvaturas son positivas y $\rho(\vec{r})$ es un mínimo en r_c a lo largo del plano definido por los ejes asociados. La tercera curvatura es negativa y $\rho(\vec{r})$ es máximo a lo largo del eje perpendicular a este plano. Su existencia denota la presencia de un ciclo.
- *(3,+3) Punto crítico de caja.* Todas las curvaturas son positivas y $\rho(\vec{r})$ es un mínimo local. Su existencia denota la presencia de una caja.

Estas asociaciones cualitativas entre los rasgos topológicos de la densidad electrónica y los distintos elementos de la estructura molecular están rigurosamente sustentados por la teoría del *campo vectorial gradiente de la densidad de carga*.

2.4.2. Campo vectorial gradiente de la densidad electrónica

El campo del vector gradiente de la densidad electrónica viene representado por el vector $\vec{\nabla}\rho(\vec{r}, X)$. Una trayectoria de $\vec{\nabla}\rho$ se obtiene realizando un cálculo del vector gradiente de ρ sobre un punto arbitrario r_0 . Las componentes del vector resultante $\vec{\nabla}\rho(r_0)$ son determinadas por las derivadas de $\rho(r_0)$ a lo largo de x, y, z , apuntando el vector hacia la dirección de máximo crecimiento de $\rho(r_0)$. La trayectoria de $\vec{\nabla}\rho$ se genera repitiendo este mismo procedimiento para puntos que distan una pequeña distancia, $\Delta\vec{r}$, de $\rho(r_0)$ hacia la dirección indicada por el vector $\vec{\nabla}\rho(r_0)$ y repitiendo este proceso hasta que las trayectorias se terminen. Cada trayectoria tiene su origen y fin en un punto crítico donde se cumple la condición $\nabla\rho(\vec{r}) = 0$. El vector $\Delta\vec{r}$ es tangente a su trayectoria en cada punto.

2.4.3. Elementos moleculares estructurales

Dado que los núcleos representan máximos de la densidad de carga es en ellos donde terminan las líneas de fuerza, comportándose como atractores del campo vectorial gradiente de ρ . La *cuenca del núcleo* (ver Figura 2.1) se define como la región del espacio atravesada por todas las trayectorias de $\vec{\nabla}\rho$ que terminan en un núcleo. La unión de un atractor y su cuenca asociada es lo que se define como *átomo en una molécula*. Alternativamente, un átomo también puede definirse en términos de sus límites. Cada átomo se encuentra separado de su vecino por una superficie interatómica, que implica la presencia de un punto crítico de enlace (3,-1) entre ambos. Estos puntos al tener dos autovalores del hessiano negativos, les corresponde un conjunto de líneas gradiente que mueren en ellos y que definen esta superficie. Así, podríamos considerar un átomo en una molécula como el espacio delimitado por un número determinado de superficies interatómicas. Desde los puntos críticos (3,-1) nacen una serie de pares de trayectorias que terminan en los núcleos adyacentes. De este modo, cada par de núcleos vecinos que comparte una superficie interatómica común, se encuentra unido por un par de trayectorias. La densidad en el punto crítico es máxima a lo largo de todas las direcciones perpendiculares a esta línea. De esta manera, las cuencas pertenecientes a átomos vecinos se encuentran conectadas a través de esta línea de interacción atómica, también denominada *bond path* o camino de enlace. Se define como *grafo molecular* la red o entramado de caminos de enlace que conectan un par de atractores vecinos. Esta estructura coincidiría

con el entramado de líneas que se obtendrían tras conectar aquellos pares de átomos que asumimos enlazados entre sí.

Los últimos elementos estructurales son los denominados *anillos y cajas* y son el resultado de distintas disposiciones geométricas de los caminos de enlace. Si los enlaces moleculares se encuentran ordenados estructuralmente de tal manera que forman un anillo, en el interior del mismo existirá un punto crítico (3,+1). Los ejes de las dos curvaturas positivas del punto crítico de anillo definen una superficie que abarca el conjunto de trayectorias que definen la superficie de anillo, originándose en el punto crítico y terminando en los núcleos. Así mismo, existe otro conjunto de trayectorias que se generan en el punto crítico de anillo y terminan en los puntos críticos de enlace que constituyen el anillo. Por último, si los caminos de enlace están dispuestos geoméricamente formando una caja, en su interior se distinguirán puntos críticos de tipo (3,+3).

El número y tipo de puntos críticos que pueden coexistir en un sistema con un número finito de átomos viene definido por la relación de Poincaré-Hopf:

$$n - b + r - c = 1 \quad (2.109)$$

Donde n es el número de núcleos, b el número de caminos de enlace, r el número de anillos y c el número de cajas.

2.4.4. Caracterización de las interacciones atómicas

El valor de la densidad electrónica, ρ_b , en el punto crítico de enlace puede resultar útil para definir el orden de enlace entre dos átomos. La acumulación de carga en la superficie interatómica a lo largo del camino de enlace aumenta con el número de pares electrónicos de enlace, aumentando también el valor de ρ_b . De esta manera, los valores de ρ_b obtenidos para los hidrocarburos etano, benceno, etileno y acetileno pueden ajustarse mediante una ecuación matemática para obtener los órdenes de enlace 1, 1.6, 2 y 3, respectivamente, de manera que a partir de la ρ_b obtenida para cualquier otro compuesto pueda conocerse cuál es el orden de enlace asociado al mismo. Éste se obtiene a partir de la ecuación:

$$BO = \exp [A (\rho_b - B)] \quad (2.110)$$

donde A y B son dos constantes que se obtiene empíricamente y que dependen de la naturaleza de los átomos implicados.

El camino de enlace no tiene porque coincidir necesariamente con el eje internuclear, siendo la longitud del primero mayor. Los caminos de enlace curvados suelen aparecer en moléculas con enlaces tensionados, donde los enlaces se curvan hacia la zona exterior delimitada por el perímetro del anillo, o en moléculas con una deficiencia electrónica, donde los enlaces se curvan hacia la zona interior del anillo para maximizar el solapamiento. El modo de cuantificar el grado de relajación de la densidad electrónica respecto de las restricciones geométricas impuestas por la configuración nuclear es evaluando la diferencia:

$$\Delta\alpha = \alpha_b - \alpha_e \quad (2.111)$$

Siendo α_b el ángulo real que definen el par de caminos de enlace y α_e el ángulo geométrico que forman los tres núcleos conectados por ambos caminos de enlace.

La elipticidad de un enlace se define como:

$$\varepsilon = \left[\frac{\lambda_1}{\lambda_2} - 1 \right] \quad (2.112)$$

Siendo λ_1 y λ_2 los autovalores negativos del Hessiano asociado al punto crítico de enlace. La elipticidad de un enlace proporciona una medida del grado en que la densidad electrónica está acumulada preferentemente en un plano. El eje asociado a la menor de las curvaturas, λ_2 , determina el plano de la molécula en el que la densidad estará preferentemente acumulada.

En el caso de un enlace sigma, el cual presenta una distribución de carga cilíndrica en torno al eje del enlace, los autovalores negativos del Hessiano serán iguales, de tal manera que la elipticidad será igual a cero según la ecuación 2.112. Lo mismo ocurriría en el caso de un enlace triple ya que está caracterizado por una distribución de carga simétrica. De esta forma, para distinguir entre ambos tipos de enlaces habría que recurrir al valor de la densidad en el punto crítico de enlace, ρ_b . En el caso de enlaces dobles que presentan distribuciones de carga situadas preferentemente en un plano, los autovalores negativos en el punto crítico serán distintos, de tal manera que la elipticidad presentará, en este caso, un valor positivo.

2.4.5. Análisis de la laplaciana de la densidad de carga

Se define como Laplaciana de la densidad de carga la traza de la matriz del hessiano de la misma:

$$\nabla^2 \rho(\vec{r}) = \frac{\partial^2 \rho(\vec{r})}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \rho(\vec{r})}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \rho(\vec{r})}{\partial z^2} \quad (2.113)$$

La Laplaciana de la densidad de carga determina aquellas regiones en las que la carga electrónica se encuentra localmente concentrada $\nabla^2 \rho(\vec{r}) < 0$, o dispersa $\nabla^2 \rho(\vec{r}) > 0$, respecto a los puntos que rodean \vec{r} .

La densidad electrónica es máxima en la superficie interatómica asociada al punto crítico de enlace, alcanzando en éste su valor más alto. Al mismo tiempo la densidad electrónica constituye un mínimo en ese mismo punto a lo largo del camino de enlace. De este modo, la formación de una superficie interatómica y de una interacción atómica a lo largo del enlace molecular es el resultado de dos efectos que compiten: por un lado la contracción perpendicular de la densidad electrónica que provoca la acumulación de carga electrónica a lo largo del camino de enlace, por otro la expansión paralela de la densidad electrónica que conduce a la reducción de la misma en la superficie y su concentración en la cuenca de átomos vecinos. El signo de $\nabla^2 \rho(\vec{r})$ determinará cual de los dos efectos es el que predomina.

Para enlaces covalentes donde la densidad electrónica se concentra en la región internuclear el punto crítico de enlace tendrá asociado un valor de la laplaciana negativo. Para el caso de interacciones tipo enlace iónico, enlace de Hidrógeno, fuerzas de Van der Waals, la densidad se concentra en cada una de las cuencas atómicas adyacentes, de modo que el punto crítico de enlace lleva asociado un valor para la laplaciana positivo.

Otra forma de determinar el tipo de interacción es mediante el Teorema del virial:

$$\left(\frac{\hbar^2}{4m} \right) \nabla^2 \rho(\vec{r}) = 2G(\vec{r}) + V(\vec{r}) \quad (2.114)$$

Siendo $G(r)$ la densidad de la energía cinética y tomando siempre valores positivos. $V(r)$ representa la densidad de energía potencial y es siempre negativa. Cuando la laplaciana es negativa las interacciones alcanzan su estabilidad a través de la disminución de energía potencial como resultado de la acumulación de carga entre los dos núcleos. Mientras que si la laplaciana es positiva la contribución cinética es la dominante. Por lo tanto para interacciones covalentes las regiones de enlace estabilizan el sistema y la laplaciana toma valores negativos, mientras que para interacciones de tipo electrostático la laplaciana toma valores positivos.

El signo de la laplaciana es un criterio que puede adoptarse para determinar el carácter iónico/covalente de las interacciones de la mayoría de los sistemas. Sin embargo, existen algunas excepciones para las cuales este criterio falla: moléculas unidas mediante enlaces covalentes débiles, como por ejemplo el F_2 , $HOOH$, en estos casos se recurre a la densidad de energía para la clasificación de las interacciones.

2.4.6. Densidad de energía

La densidad de energía se define como:

$$H(\vec{r}) = G(\vec{r}) + V(\vec{r}) \quad (2.115)$$

Siendo $G(r)$ y $V(r)$ las mismas densidades de energías cinética y potencial, respectivamente, que en la ecuación (2.114). Por lo tanto la laplaciana y la densidad de energía están relacionadas mediante la siguiente ecuación:

$$H(\vec{r}) = \left(\frac{\hbar^2}{4m} \right) \nabla^2 \rho(\vec{r}) - G(\vec{r}) \quad (2.116)$$

La ventaja de este criterio para determinar la naturaleza iónica o covalente del enlace reside en que desaparece el factor 2:1 que existía en la ecuación 2.114, y que causaba problemas para aquellos casos en los que $2G(\vec{r}) > |V(\vec{r})| > G(\vec{r})$. En el caso de la ecuación (2.115), el signo de $H(\vec{r})$ determina exactamente cuál de las dos contribuciones es la dominante.

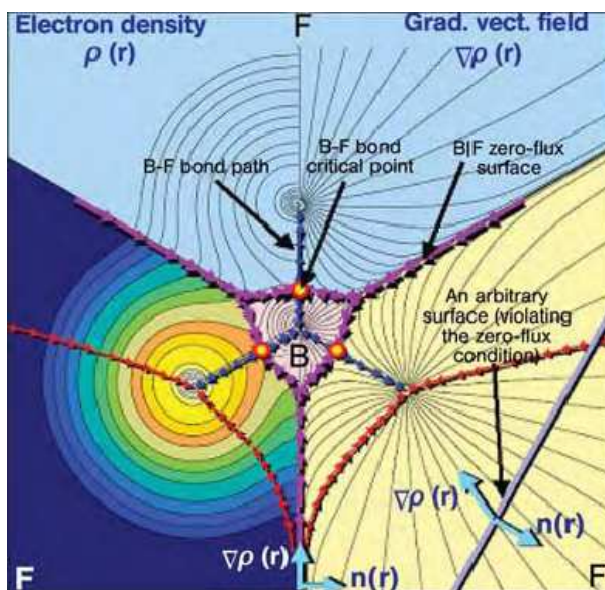


Figura 2.1: Las flechas azules conectan los núcleos a través de los caminos de enlace. Las flechas moradas son las superficies de flujo cero que delimitan las cuencas atómicas. Los puntos críticos de enlace (BCP) correspondientes a los enlaces $B - F$ están denotados por tres círculos rojos.

2.5. Análisis de población de Orbitales Naturales de Enlace (NBO)

En la mayor parte de los estudios químico-cuánticos es muy importante la determinación de la configuración electrónica y de la carga neta asociada, ya que la información que proporciona la distribución de carga atómica es muy útil a la hora de interpretar la función de onda o de comprender un determinado fenómeno químico.

De todos los esquemas para el análisis de población atómica propuestos hasta el momento, ha sido el desarrollado por Mulliken [32] el más utilizado para caracterizar la distribución de carga. Sin embargo, se ha demostrado en numerosas ocasiones que el método de Mulliken falla a la hora de proporcionar cargas atómicas y ocupaciones orbitales. Algunas de las objeciones que se han hecho al método de las poblaciones de Mulliken son: la falta de significado físico de algunos de los resultados (poblaciones negativas para el átomo de S en el estudio del sistema SF₆ a nivel SCF/split valence con funciones de polarización sobre el S), su excesiva dependencia con el conjunto de funciones de base y la poca fiabilidad de las distribuciones de carga de este método en compuestos con un importante carácter iónico.

Se ha demostrado que la manera más directa de evitar “poblaciones negativas” es trabajar con conjuntos de base ortogonales.

El análisis de población de orbitales naturales forma parte de una secuencia de transformaciones que partiendo del conjunto de funciones de base inicial $\{\phi_i\}$ y pasando por distintos conjuntos de funciones de base localizados, [Orbitales Atómicos Naturales (NAOs), Orbitales Híbridos Naturales (NHOs), Orbitales Naturales de Enlace (NBOs)], permite la transformación de estos últimos en Orbitales Naturales Moleculares Localizados (NLMOs) a partir de Orbitales Moleculares Canónicos (CMOs).

Los orbitales naturales (NOs) constituyen un conjunto ortonormal de funciones multi-electrónicas, $\{\Theta_i\}$, que resultan de diagonalizar la matriz densidad de primer orden. Matemática-

mente se pueden definir pues como los autovectores del operador densidad de primer orden Γ ,

$$\Gamma \Theta_k = p_k \Theta_k \quad (2.117)$$

Donde los autovectores p_k representan la población (ocupación) de las autofunciones, Θ_k , para el operador densidad electrónica. Alternativamente, el conjunto de orbitales naturales, Θ_k , se caracteriza por ser un conjunto de orbitales de máxima ocupación. La ocupación electrónica de cualquier orbital prueba normalizado puede definirse como el valor esperado del operador densidad,

$$p_\varphi = \langle \varphi | \Gamma | \varphi \rangle \quad (2.118)$$

Maximizar variacionalmente la ecuación (2.118) conduce a poblaciones, p_k , y orbitales, Θ_k , óptimos equivalentes a los obtenidos en la ecuación (2.117). El principio de exclusión de Pauli asegura que las ocupaciones satisfacen la condición $0 \leq p_k \leq 2$.

Por su parte, los Orbitales Naturales Atómicos (NAOs) $\{\Theta_i^{(A)}\}$, constituyen un conjunto de orbitales monocéntricos que se pueden describir como los orbitales naturales efectivos del átomo A en el entorno molecular. Este tipo de orbitales incorporan dos importantes propiedades físicas que los distinguen de orbitales naturales para átomos aislados, así como de orbitales incluidos en un conjunto de funciones de base estándar:

- La difusión espacial de los NAOs se optimiza respecto a la carga atómica efectiva en el entorno molecular, de manera que estarán más contraídos cuanto mayor sea el carácter catiónico de A y, por el contrario, serán más difusos cuanto mayor sea su carácter aniónico.
- Los NAOs de valencia del átomo A incorporarán tanto aquellos nodos que mantienen la ortogonalidad con el core atómico, así como aquellos nodos necesarios para preservar la ortogonalidad con los orbitales ocupados de otros átomos.

$$\langle \Theta_i^{(A)} | \Theta_j^{(B)} \rangle = \delta_{j,k} \delta_{A,B} \quad (2.119)$$

Estas características nodales son necesarias para describir, lo más realísticamente posible, las propiedades estéricas del átomo dentro del entorno molecular.

El conjunto de funciones de base NAO se puede dividir en dos grupos, los NAOs de core y valencia con ocupaciones significativas, y los NAOs tipo Rydberg que completan la extensión de la base. Por tanto, la dimensión efectiva del espacio NAO queda reducida a una Base Mínima Natural (NMB) que incluye los NAOs de core y valencia, mientras que la Base de Rydberg Natural (NRB) no juega un papel importante en el análisis NBO.

Asociado al conjunto de funciones de base NAO se ha desarrollado un método de análisis de poblaciones [33, 34] para la descripción de distribuciones atómicas de carga, que ha relevado al método de análisis de poblaciones de Mulliken. A partir de las poblaciones de NAO, p_k^A , es posible obtener la carga atómica natural sobre cada átomo, algo que se plasma en la ecuación 2.120, y su suma es necesariamente igual al número total de electrones.

$$Q_A = Z_A - \sum_k p_k^{(A)} \quad (2.120)$$

Donde Z_A representa la carga nuclear de A . Estas poblaciones satisfacen automáticamente la restricción de Pauli ($0 \leq p_k^{(A)} \leq 2$) y son inherentemente positivas.

Los Orbitales Naturales de Enlace (NBOs) son un conjunto ortonormal de orbitales localizados sobre un número pequeño de centros, que proporciona una descripción de la función de onda próxima a aquella derivada de la Teoría de Enlace de Valencia y a los conceptos clásicos de la estructura de Lewis.

Ni la forma ni la localización de los orbitales de enlace localizados o de los pares solitarios está predeterminada. Es el algoritmo NBO el que determina variacionalmente todas las posibles formas de dibujar los enlaces y los pares solitarios de tal manera que se obtenga el patrón de enlace óptimo, situando la máxima ocupación posible en los $N/2$ NBOs tipo Lewis. Los NBOs tipo Lewis determinan la estructura natural de Lewis que representa la función de onda, el resto de orbitales completan el conjunto de funciones de base y describirán los efectos de deslocalización residuales.

Los NBOs residuales están compuestos por Orbitales Híbridos Naturales (NHOs), $\{h_A\}$, que a su vez constituyen combinaciones lineales de NAOs para un centro en concreto,

$$h_A = \sum_k a_k \Theta_k(A) \quad (2.121)$$

Al igual que los NAOs, los NHOs constituyen un conjunto ortonormal de orbitales. Los NBOs de core (CR) tienen un carácter NAO casi puro. Los NBOs monocéntricos para los pares solitarios (LP) están compuestos a partir de un único NHO normalizado,

$$LP_A = h_A \quad (2.122)$$

Por su parte, los orbitales NBO enlazantes bicéntricos, BD_{AB} , constituyen combinaciones lineales normalizadas de dos NHOs, h_A y h_B , de acuerdo con la formulación clásica de orbital enlazante,

$$BD_{AB} = a_A h_A + a_B h_B \quad (2.123)$$

Siendo a_A y a_B los coeficientes de polarización, que a su vez satisfacen la siguiente condición,

$$a_A^2 + a_B^2 = 1 \quad (2.124)$$

Dependiendo de los valores de estos coeficientes, el NBO podría clasificarse como covalente ($a_A = a_B$), iónico ($a_A \gg a_B$) o bien de carácter intermedio entre estos dos límites.

Cada NBO enlazante debe completarse ortogonalmente con el correspondiente NBO antienlazante, BD_{AB}^* , utilizado para describir efectos no covalentes.

$$BD_{AB}^* = a_A^* h_A - a_B^* h_B \quad (2.125)$$

Estos orbitales poseen una pequeña ocupación y describen las desviaciones de lo que correspondería a una estructura de Lewis pura. La energía asociada a estos orbitales antienlazantes se puede estimar calculando la energía total una vez eliminados estos orbitales de la base. De este modo, la energía total se puede descomponer en: una parte asociada a la contribución covalente ($E_{\sigma\sigma} = E_{Lewis}$) y otra parte que representa la contribución no covalente ($E_{\sigma\sigma^*} = E_{no-Lewis}$).

$$E = E_{\sigma\sigma} + E_{\sigma\sigma^*} \quad (2.126)$$

Las correcciones a la estructura de Lewis son normalmente tan pequeñas que pueden aproximarse perturbativamente. El marco perturbativo de la teoría NBO permite aplicar conceptos cualitativos de la teoría de valencia en la descripción de estabilizaciones no covalentes.

Por último, a este conjunto de orbitales antienlazantes, BD_{AB}^* , se añade un conjunto de orbitales monocéntricos tipo Rydberg que completa el conjunto de funciones de base NBO. Estos orbitales poseen, generalmente, ocupaciones despreciables y pueden ignorarse desde el punto de vista cualitativo.

2.6. Teoría de la Función de Localización Electrónica (ELF)

De gran importancia en la química descriptiva es el concepto de grupos localizados de electrones [35], que abarca conceptos como capas atómicas, enlaces y pares de electrones libres. Sin embargo, a pesar de su innegable utilidad, el concepto de electrones localizados en el espacio es teórica y matemáticamente difícil de alcanzar. Los orbitales canónicos de la teoría Hartree-Fock están deslocalizados en todo el espacio de la molécula. Por otra parte, es bien sabido que los equivalentes orbitales localizados se pueden generar mediante transformaciones unitarias de los orbitales canónicos, dejando la energía total Hartree-Fock invariante. Desafortunadamente, tales transformaciones no son únicas e incluso puede dar lugar a puntos de vista cualitativamente diferentes de determinados casos en los que se produce un enlace. Un ejemplo clásico de esta situación es la dicotomía entre $\sigma - \pi$ y enlaces múltiples 'tensionados'. La teoría Hartree-Fock está definida por la matriz densidad de una partícula, la cual es totalmente invariante con respecto a las transformaciones orbitales unitarias. Por lo tanto, el único elemento teórico que fundamenta el concepto de localización electrónica es la matriz densidad y no los orbitales.

La probabilidad Hartree-Fock de encontrar dos partículas en el mismo espín σ a la vez en las posiciones **1** y **2** en un sistema multielectrónico viene dada por la siguiente expresión:

$$P_2^{\sigma\sigma}(\mathbf{1}, \mathbf{2}) = \rho_\sigma(\mathbf{1})\rho_\sigma(\mathbf{2}) - |\rho_1^\sigma(\mathbf{1}, \mathbf{2})|^2, \quad (2.127)$$

donde $P_2^{\sigma\sigma}(\mathbf{1}, \mathbf{2})$ es la probabilidad de que el par tenga el mismo espín, y $\rho_1^\sigma(\mathbf{1}, \mathbf{2})$ es la matriz densidad de una partícula con espín σ correspondiente al determinante Hartree-Fock:

$$P_1^\sigma(\mathbf{1}, \mathbf{2}) = \sum_i^\sigma \psi_i^*(1)\psi_i(2) \quad (2.128)$$

cuyo sumatorio está restringido únicamente a orbitales con espín σ . Si un electrón con espín σ se encuentra localizado, con cierta certeza, en la posición **1** (en lo sucesivo la llamaremos *posición de referencia*), entonces la probabilidad condicional de encontrar al segundo electrón con espín σ en la posición **2** se obtiene dividiendo la probabilidad del par entre la densidad total del espín σ en **1**:

$$P_{cond}^{\sigma\sigma}(\mathbf{1}, \mathbf{2}) = \frac{P_2^{\sigma\sigma}(\mathbf{1}, \mathbf{2})}{\rho_\sigma(\mathbf{1})} \quad (2.129)$$

$$= \rho_\sigma(\mathbf{2}) - \frac{|\rho_1^\sigma(\mathbf{1})(\mathbf{2})|^2}{\rho_\sigma(\mathbf{1})} \quad (2.130)$$

Como ya hemos dicho anteriormente, tanto la densidad total Hartree-Fock como la matriz densidad Hartree-Fock son invariantes con respecto a las transformaciones unitarias de los orbitales ocupados, y por lo tanto las ecuaciones (2.127) y (2.129) son invariantes también.

Conocidas las propiedades de la matriz densidad de una partícula, considerando su valor cuando la coordenada $\mathbf{2}$ es igual al punto de referencia:

$$\rho_1^\sigma(\mathbf{1})(\mathbf{1}) = \rho_\sigma(\mathbf{1}) \quad (2.131)$$

e integrando el cuadrado del valor de esa magnitud:

$$\int |\rho_1^\sigma(\mathbf{1})(\mathbf{2})|^2 d\mathbf{2} = \rho_\sigma(\mathbf{1}) \quad (2.132)$$

aseguran, respectivamente, que la probabilidad condicional de encontrar al segundo electrón con espín σ en el punto de referencia se hace cero,

$$P_{cond}^{\sigma\sigma}(\mathbf{1}, \mathbf{1}) = 0 \quad (2.133)$$

y la probabilidad condicional total viene dada por:

$$\int P_{cond}^{\sigma\sigma}(\mathbf{1}, \mathbf{2}) d\mathbf{2} = N_\sigma - 1, \quad (2.134)$$

donde N_σ es el número total de electrones con espín σ del sistema. La ecuación (2.133) es consecuencia directa del principio de exclusión de Pauli y la ecuación (2.134) proviene de la interpretación estadística de la probabilidad del par, es decir, si un electrón con espín σ se encuentra en el punto $\mathbf{1}$, la probabilidad total de encontrar otro electrón con espín σ en otro lugar en el sistema es $N_\sigma - 1$.

Se puede demostrar que el principal término de la expansión de Taylor de la probabilidad condicional del par promediada esféricamente viene dado por:

$$P_{cond}^{\sigma\sigma}(\mathbf{r}, s) = \frac{1}{3} \left[\tau_\sigma - \frac{1}{4} \frac{(\nabla \rho_\sigma)^2}{\rho_\sigma} \right] s^2 + \dots, \quad (2.135)$$

donde los argumentos (\mathbf{r}, s) denotan el promedio esférico en una capa de radio ' s ' sobre el punto de referencia \mathbf{r} , y τ_σ es la densidad de energía cinética, que se define como:

$$\tau_\sigma = \sum_i^\sigma |\nabla \psi_i|^2 \quad (2.136)$$

A partir de la expansión de Taylor que figura en la ecuación (2.135) obtenemos información acerca de la localización electrónica. Cuanto menor es la probabilidad de encontrar un segundo electrón con el mismo espín cercano al punto de referencia, mayor es la localización del electrón de referencia. Por lo tanto, la localización electrónica está relacionada con la disminución de la expresión:

$$D_{\sigma} = \tau_{\sigma} - \frac{1}{4} \frac{(\nabla \rho_{\sigma})^2}{\rho_{\sigma}} \quad (2.137)$$

la cual, basándonos en el hecho de que la ecuación (2.135) es una densidad de probabilidad, es necesariamente *no-negativa*. Por otra parte, se puede demostrar fácilmente que el valor de D_{σ} se hace cero en el caso concreto de un sistema monoelectrónico, y por lo tanto también ocurre lo mismo en las regiones de un sistema multielectrónico en el que hay un sólo orbital σ localizado. Esta última observación refuerza la interpretación de D_{σ} como una medida de localización electrónica.

Desafortunadamente, la relación entre la localización electrónica y la ecuación (2.137) es *inversa*, es decir, una mayor localizabilidad implica un menor valor de D_{σ} , por lo que D_{σ} no puede ser nuestro límite por arriba. De ahí que se proponga la alternativa de la 'función de localización electrónica' (ELF) que posee las características más óptimas:

$$ELF = (1 + \chi_{\sigma}^2)^{-1} = \eta(\mathbf{r}) \quad (2.138)$$

donde

$$\chi_{\sigma} = \frac{D_{\sigma}}{D_{\sigma}^0} \quad (2.139)$$

y

$$D_{\sigma}^0 = \frac{3}{5} (6\pi^2)^{\frac{2}{3}} \rho_{\sigma}^{\frac{5}{3}} \quad (2.140)$$

donde D_{σ}^0 corresponde a un modelo de gas uniforme de electrones con un valor de la densidad de espín igual al valor local de $\rho_{\sigma}(\mathbf{r})$. El radio χ_{σ} es un índice adimensional de localización calibrado con respecto a la densidad del modelo de gas uniforme de electrones de referencia.

La forma Lorentziana de la ecuación (2.138) permite limitar el valor de ELF al intervalo $[0, 1]$. La función tiende a 1 cuando es altamente improbable que haya dos espines paralelos, es decir, regiones en las que hay un par con espines opuestos, y tiende a 0 en las regiones donde existe una alta probabilidad de encontrar pares con el mismo espín.

En la siguiente figura se presentan los dominios de localización para la molécula de metanol para distintos valores de la ELF, $\eta(\mathbf{r})$:

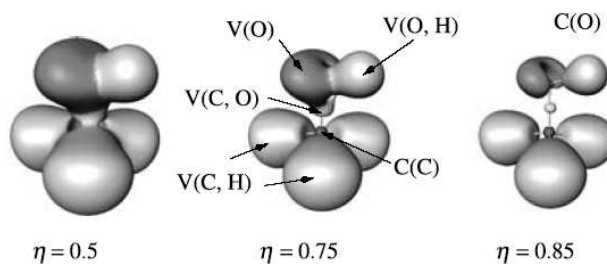


Figura 2.2: $\eta(\mathbf{r}) = 0,5, 0,75$ y $0,85$ para la molécula CH_3OH .

Como se puede observar, la mayor o menor claridad de las regiones de localización electrónica de las moléculas va a depender del valor de la ELF.

En el análisis del campo gradiente de la ELF, las interacciones por compartición y de capa cerrada se identifican inequívocamente por un único criterio topológico: la presencia o

ausencia de cuencas di- o polisinápticas. El análisis cuantitativo proporciona las poblaciones de las cuencas y relaciona las matrices de covarianza para reinterpretar los enlaces en términos de estructuras mesoméricas promediadas. Las subclases de las interacciones de enlace están determinadas por los estudios del comportamiento topológico del campo gradiente a lo largo del camino de disociación. Por ejemplo, en la ruptura de un enlace covalente se incrementa en uno el número de cuencas, ya que la cuenca disináptica encontrada en la geometría de equilibrio se divide en dos cuencas monosinápticas. En el caso de un enlace múltiple convencional, la multiplicidad de enlace nos está automáticamente correlacionada con la multiplicidad de las cuencas disinápticas. Por un lado, la localización de los atractores debe estar en consonancia con los puntos de simetría, y por tanto la multiplicidad de las cuencas disinápticas debe ser explicada mediante consideraciones de simetría y no por argumentos químicos. Y por otro lado, los enlaces convencionales múltiples a menudo están limitados a estructuras resonantes, en las cuales no suele existir una forma dominante.

Además el análisis de la ELF proporciona argumentos topológicos que permiten decidir si una interacción es química o no. Sí en la interacción entre dos partículas neutras que forman un complejo el número de orden sináptico de las cuencas es el mismo a cualquier distancia menor o igual a la distancia de equilibrio, entonces la interacción no es consecuencia de una reacción química y por tanto no puede definirse como química. Esta situación ocurre en las interacciones *Van der Waals* y electrostáticas. En el caso de una interacción química, como mínimo el orden sináptico de una cuenca debe cambiar.

Bibliografía

- [1] Szabo, A. y Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. Dover Publications, Inc., Mineola (1989).
- [2] Hehre, W. J.; Radom, L.; v. R. Schleyer, P. y Pople, J. A. *Ab initio Molecular Orbital Theory*. Wiley, New York (1986).
- [3] Roothaan, C. C. J. *Rev. Mod. Phys.*, **23** (1951), 69.
- [4] Hall, G. G. *Proc. Royal Soc. A*, **205** (1951), 541.
- [5] Pople, J. A. y Nesbet, R. K. *J. Chem. Phys.*, **22** (1954), 571.
- [6] Pople, J. A.; Krishnan, R.; Schlegel, H. B. y Binkley, J. S. *Int. J. Quantum Chem.*, **14** (1954), 545.
- [7] Pople, J. A.; Head-Gordon, M. y Raghavachari, K. *J. Chem. Phys.*, **87** (1987), 5968.
- [8] Møller, C. y Plesset, M. S. *Phys. Rev.*, **46** (1934), 618.
- [9] Head-Gordon, M.; Pople, J. A. y Frisch, M. J. *Chem. Phys. Lett.*, **153** (1988), 503.
- [10] Cizek, J. *Adv. Chem. Phys.*, **14** (1964), 35.
- [11] Cizek, J. *J. Chem. Phys.*, **45** (1966), 4256.
- [12] Paldus, J.; Cizek, J. y Shavitt, I. *Phys. Rev. A*, **5** (1972), 50.
- [13] Parr, R. G. y Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press, New York (1989).
- [14] Hohenberg, P. y Kohn, W. *Phys. Rev.*, **136** (1964), 864.
- [15] Kohn, W. y Sham, L. *Phys. Rev.*, **140** (1965), A1133.
- [16] Vowko, S.; Wilk, L. y Nusair, M. *Can. J. Phys.*, **58** (1980), 1200.
- [17] Becke, A. D. *J. Chem. Phys.*, **98** (1993), 5648.
- [18] Lee, C.; Yang, W. y Parr, R. G. *Phys. Rev. B*, **37** (1988), 785.
- [19] Becke, A. D. *Phys. Rev. A*, **38** (1988), 3098.
- [20] Slater, J. *Phys. Rev.*, **36** (1930), 57.

- [21] Boys, S. F. *Proc. R. Soc. (London) A*, **200** (1950), 542.
- [22] Hehre, W. J.; Stewart, R. F. y Pople, J. A. *J. Chem. Phys.*, **51** (1969), 2657.
- [23] Ditchfield, R.; Hehre, W. J. y Pople, J. A. *Phys. Chem.*, **54** (1971), 724.
- [24] Hehre, W. J.; Ditchfield, R. y Pople, J. A. *J. Chem. Phys.*, **56** (1972), 2257.
- [25] Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; DeFrees, D. J. y Pople, J. A. *J. Chem. Phys.*, **77** (1982), 3654.
- [26] Clark, T.; Chandrasekhar, J.; Spitznagel, G. W. y Schleyer, P. R. *J. Comp. Chem*, **4** (1983), 294.
- [27] Dunning, T. H. *J. Chem. Phys.*, **90** (1989), 1007.
- [28] Woon, D. E. y Dunning, T. H. *J. Chem. Phys.*, **98** (1993), 1358.
- [29] Woon, D. E. y Dunning, T. H. *J. Chem. Phys.*, **103** (1995), 4572.
- [30] Peterson, K. A. y Dunning, T. H. *J. Chem. Phys.*, **117** (2002), 10548.
- [31] Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules-A Quantum Theory*. Oxford University Press, Oxford (1990).
- [32] Mulliken, R. S. *J. Chem. Phys.*, **23** (1955), 1833.
- [33] Reed, A. E.; Weinstock, R. B. y Weinhold, F. J. *J. Chem. Phys.*, **83** (1985), 735.
- [34] Reed, A. E.; Curtiss, L. A. y Weinhold, F. J. *Chem. Rev.*, **88** (1988), 899.
- [35] Becke, A. D. y Edgecombe, K. E. *J. Chem. Phys.*, **92** (1990), 5397.

Capítulo 3

Resultados

3.1. Interacción de metales doblemente cargados con bases neutras

3.1.1. Estudios preliminares de las interacciones entre dicaciones metálicos y bases orgánicas neutras

En las últimas dos décadas se han realizado muchos estudios de las interacciones entre iones doblemente cargados en fase gas debido, en gran medida, al avance que se ha producido en el campo de las técnicas de espectrometría de masas, más concretamente en la técnica denominada electrospray, que permite generar y aislar una extensa variedad de complejos doblemente cargados en fase gas, es decir, en ausencia de perturbaciones provenientes del medio.

Como prolegómeno de esta sección presentamos los estudios que hemos realizado de la caracterización tanto de las estructuras, como de la naturaleza de los enlaces formados, cuando un dicación metálico interacciona con una molécula orgánica neutra en fase gas. Los metales elegidos para este estudio son dos alcalinotérreos, Mg y Ca, y un metal de transición, Cu. El objetivo es subrayar las diferencias entre los distintos metales a la hora de interaccionar con las bases neutras, urea y tiourea, las cuales presentan centros básicos que pertenecen a distintos periodos de la tabla periódica. Hemos llevado a cabo diferentes análisis de la densidad electrónica de los distintos complejos formados, $[\text{urea-M}]^{2+}$ y $[\text{tiourea-M}]^{2+}$ ($M=\text{Mg}, \text{Ca}, \text{Cu}$), y para ello nos hemos servido de tres técnicas de análisis de poblaciones, la NBO [1], la AIM [2] y la ELF [3].

Se puede predecir que la interacción metal-base será muy distinta cuando el metal sea el Cu^{2+} que cuando se trate de los dos metales alcalinotérreos, ya que sabemos por estudios previos [4, 5] que la formación del complejo $[\text{B-Cu}]^{+2}$ suele ir seguida de una desprotonación quedando, por tanto, este complejo monocargado $[\text{Cu-(B-H)}]^+$ el cual se detecta experimentalmente en fase gas. Sin embargo, se ha probado experimentalmente, que cuando $M=\text{Mg}$ o Ca se detecta únicamente el complejo dicatiónico $[\text{B-M}]^{2+}$. Este hecho ya se había puesto de manifiesto en trabajos anteriores ya que la reactividad unimolecular del Ca^{2+} con diferentes bases orgánicas como son la urea y la glicina se encuentra descrita en la literatura [6, 7]. Esta disparidad existente entre metales de transición y metales alcalinotérreos se debe, principalmente, a la significativa diferencia existente en la segunda energía de ionización, siendo mucho mayor para los primeros que para los últimos. La primera y principal consecuencia de la mayor energía de recombinación del Cu^{2+} es la inmediata oxidación de la molécula orgánica, y en la mayor parte de los casos los complejos $[\text{Cu-B}]^{2+}$ se interpretan como la

interacción entre Cu^+ y el catión radical B^+ . Esto no ocurre cuando el dicatión es el Ca^{2+} ya que su energía de recombinación es mucho menor.

La metodología elegida para la optimización de geometrías de los complejos implicados en este estudio ha sido el funcional B3LYP [8, 9] combinado con la base 6-311+G(d,p) para todos los átomos. Las frecuencias armónicas vibracionales de los distintos puntos estacionarios a lo largo de la superficie se calcularon al mismo nivel de teoría, al igual que la energía de punto cero (ZPE). Con el fin de comprobar la validez de nuestro método, realizamos la optimización de geometrías de algunos de los complejos usando la misma base con los métodos BHLYP, MP2 [10] y QCISD [11]. Aunque se encuentran algunas diferencias en los parámetros de las geometrías optimizadas, las características esenciales son las mismas para todas las estructuras optimizadas, y por lo tanto podemos asumir que nuestros cálculos a nivel B3LYP son adecuados para tratar estos sistemas.

Como ya hemos mencionado, la caracterización de la naturaleza de los enlaces se ha realizado mediante tres métodos, la técnica NBO [1], la AIM [2] y la ELF [3]. La aproximación NBO permite analizar los enlaces en términos de orbitales híbridos localizados y pares solitarios obtenidos al diagonalizar la matriz densidad de primer orden.

El estudio de la densidad electrónica en los distintos puntos críticos de enlace (BCPs) que nos proporciona la teoría de átomos en moléculas (AIM) y los cambios en su valor en los distintos complejos y en la molécula aislada es una buena medida del debilitamiento de un enlace (generalmente asociado a una disminución en el valor de la densidad electrónica) o por el contrario del refuerzo del mismo (generalmente asociado a un incremento en el valor de la densidad electrónica).

La ELF es una función que nos proporciona una información de gran utilidad en regiones del espacio donde existen pares de electrones, enlaces o pares solitarios localizados. Esta función puede ser escalada entre los valores [0,1], en general un valor de $\text{ELF}=0.8$ proporciona isosuperficies muy claras de las regiones de localización electrónica de las moléculas. Las cuencas atractoras de la ELF se relacionan satisfactoriamente con conceptos de enlace como núcleos, valencia, y regiones de pares solitarios, mientras que las poblaciones de las cuencas disinápticas se relacionan con los órdenes de enlace.

Las geometrías optimizadas de los complejos $[\text{urea-M}]^{2+}$ y $[\text{tiourea-M}]^{2+}$ ($\text{M}=\text{Mg}, \text{Ca}, \text{Cu}$) así como las geometrías de las bases neutras y sus radicales catiónicos se muestran en la Figura 3.1, para así poder llevar a cabo una comparación entre los distintos complejos formados y las bases neutras aisladas. La interacción de las bases neutras con los distintos metales dicatiónicos puede dar lugar a tres tipos de complejos, **1**, **2** y **3**, (ver Figura 3.1).

En todos los casos, con la excepción del Mg^{2+} , el aducto más estable es el correspondiente a la estructura **1**, en la que el metal se une directamente al heteroátomo (O o S). El mínimo **2**, en el cual el metal se encuentra formando un puente entre el heteroátomo y el grupo amino, se encuentra muy cercano en energía al mínimo **1**, de manera global podemos ver en la Tabla 3.1 que esa diferencia energética va desde $0.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ en el caso que está más cercano, hasta $11.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ en el caso en el que más se aleja. En el caso del Mg^{2+} el aducto **2** es ligeramente más estable que el **1**, concretamente se encuentra 3 kcal mol^{-1} por debajo de éste. En todos los casos el mínimo **3**, en el cual el metal se encuentra unido a los dos nitrógenos de ambos grupos amino simultáneamente es el menos estable, presentando una diferencia energética con la estructura **1** desde 25 kcal mol^{-1} en el menor de los casos hasta 41 kcal mol^{-1} en el mayor (ver Tabla 3.1).

Por simplicidad, hemos llevado a cabo el análisis únicamente del mínimo global. Lo primero que se destaca de la Figura 3.1 son las diferencias existentes entre las estructuras

	Urea			Tiourea		
	1	2	3	1	2	3
Mg ²⁺	0.0	2.6	32.0	0.0	-3.1	28.0
Ca ²⁺	0.0	11.6	41.5	0.0	0.7	30.7
Cu ²⁺	0.0	1.9	25.2	0.0	7.1	31.5

Tabla 3.1: Energías relativas B3LYP/6-311+G(d,p) expresadas en kcal/mol de los complejos [urea-M]²⁺ y [tiourea-M]²⁺ (M=Mg, Ca, Cu).

correspondientes a los complejos [urea-M]²⁺ (M=Mg, Ca) con respecto a las estructuras de los complejos [urea-Cu]²⁺. El mínimo 1 presenta simetría C_{2v} con el metal perfectamente alineado con el enlace C=O en los dos primeros casos, mientras que en el caso del Cu²⁺ el complejo es C_1 ya que el Cu está fuera del plano de la molécula, formando un ángulo de 158.6° con el enlace C=O. Además, el enlace C-NH₂ en posición *cis* respecto al átomo de Cu es significativamente más corto que el mismo en la posición *trans*. Las diferencias observadas entre los complejos de Mg²⁺ y Ca²⁺ y los aductos del Cu²⁺ disminuyen cuando la base neutra es la tiourea. En el primer caso los complejos poseen una simetría C_s ya que el metal se encuentra en el plano que bisecta el enlace angular NCN, formando un ángulo $C\hat{S}N$ de 109.3° y 127.1° respectivamente. Cuando el metal implicado es el Cu²⁺ éste no queda estrictamente en el plano que bisecta el enlace angular NCN, por lo que no presenta simetría C_s . Además los dos enlaces CN son ligeramente distintos.

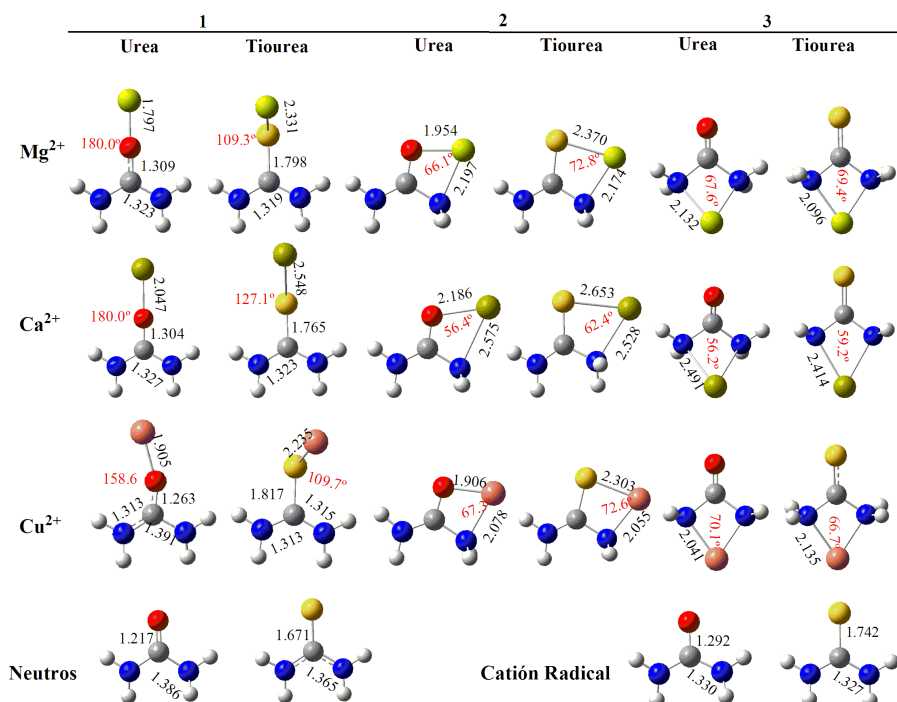


Figura 3.1: Geometrías de la urea y la tiourea, y sus complejos con Mg²⁺, Ca²⁺ y Cu²⁺, optimizadas a nivel B3LYP/6-311+G(d,p). Las distancias de enlace están en Å y los ángulos en grados.

Una vez establecidas las estructuras hemos llevado a cabo un estudio exhaustivo de la naturaleza de los enlaces mediante los métodos AIM, NBO y ELF, centrándonos en el complejo más estable, 1. Observamos que las interacciones entre metales alcalinoterróreos y las

bases neutras urea y tiourea son de carácter esencialmente electrostático, como se demuestra con la ausencia de las cuencas disinápticas que corresponderían a los enlaces entre el metal y el heteroátomo, es decir, $V(M,O)$ y $V(M,S)$ ($M=Mg,Ca$), deducidas del análisis de la ELF correspondiente (ver Figura 3.2). Este resultado concuerda con el pequeño valor obtenido para la densidad electrónica en el punto crítico de enlace (ver Figura 3.3) correspondiente al enlace O-M y S-M. Y también es consistente con el análisis NBO realizado, ya que no muestra la existencia de ningún enlace covalente entre el metal y la base correspondiente.

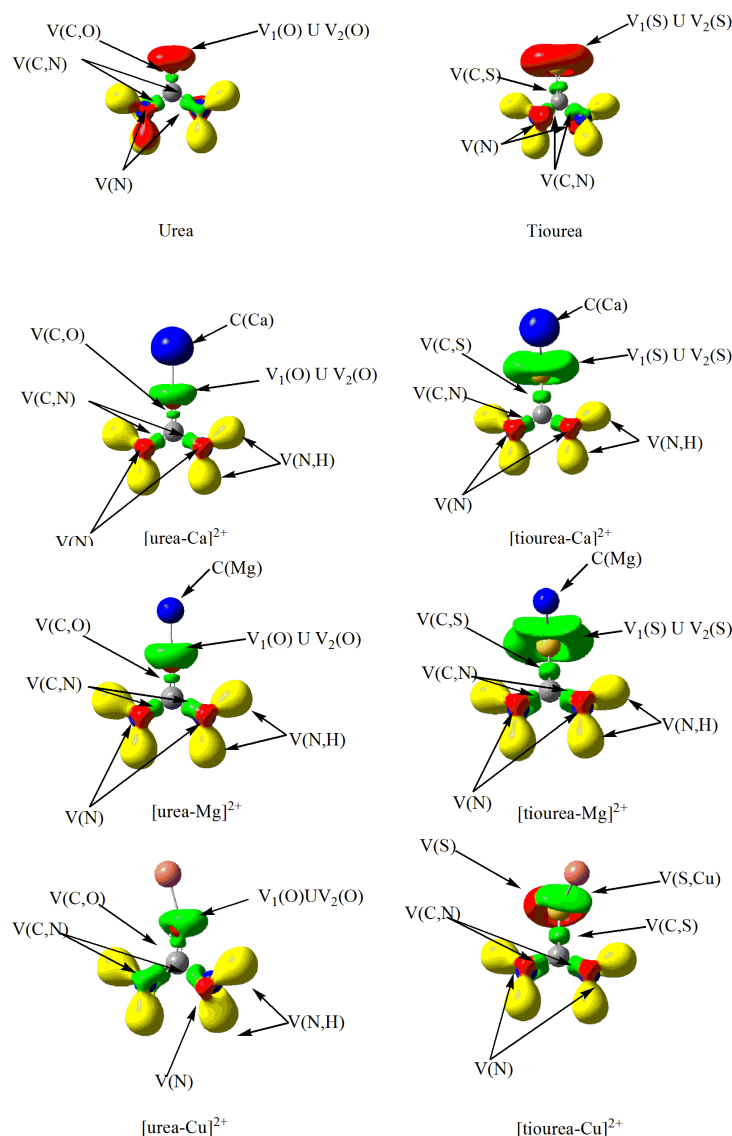


Figura 3.2: Representaciones tridimensionales de las isosuperficies de la ELF con $ELF=0.8$ para urea, tiourea y sus complejos con Mg^{2+} , Ca^{2+} y Cu^{2+} . Las cuencas $V(N,H)$ se asocia a los enlaces NH y las cuencas $V(N)$ corresponden a los pares libres del N. Las cuencas $V(C,O)$, $V(C,N)$ y $V(C,S)$ se asocian a los enlaces C=O, C-N y C=S respectivamente. C(Ca) y C(Mg) se corresponden con los núcleos de los metales Ca y Mg.

La situación es significativamente distinta cuando se trata de los complejos de Cu^{2+} . Estas diferencias se acentúan en el caso de los aductos de $[tiourea-Cu]^{2+}$, donde se localiza una cuenca $V(S,Cu)$ que indica la presencia de una interacción covalente entre el heteroátomo y

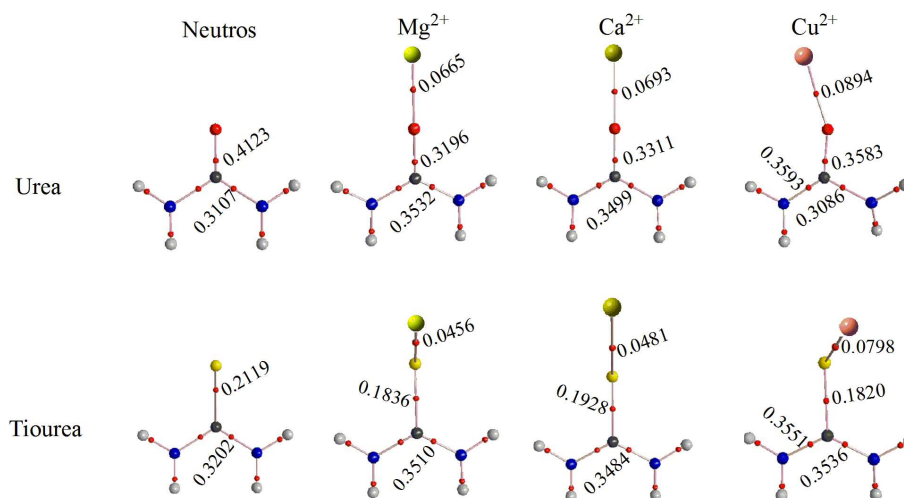


Figura 3.3: Grafo molecular de la urea, tiourea y sus complejos 1 con Mg^{2+} , Ca^{2+} y Cu^{2+} . Las densidades electrónicas en los puntos críticos de enlace (BCPs) están en a.u.

el metal, con una población de $2.38 e^-$ (ver Tabla 3.2). El análisis NBO corrobora este resultado ya que muestra la existencia de un enlace covalente S-Cu con un orden de enlace BO igual a 0.5, con una alta participación del orbital p del azufre y del 4s del Cu. Esta interacción se puede explicar como un enlace dativo desde los pares libres del azufre al orbital vacío 4s del catión metálico.

	Neutros	Mg^{2+}	Ca^{2+}	Cu^{2+}
Urea				
V1(O)	2.77	3.05	2.98	2.54
V2(O)	2.77	3.05	2.98	3.17
V(C,O)	2.26	1.66	1.74	1.86
V(C,N1)	2.46	2.52	2.47	3.82
V(C,N2)	2.46	2.52	2.47	2.28
V(N1)	1.50	1.38	1.46	- ^a
V(N2)	1.50	1.38	1.46	0.66
Tiourea	Neutros	Mg^{2+}	Ca^{2+}	Cu^{2+}
V1(O)	2.85	3.06	3.00	3.05
V2(O)	2.85	3.06	3.00	- ^b
V(C,O)	1.94	1.94	1.99	1.96
V(C,N1)	2.09	2.91	2.88	3.00
V(C,N2)	2.09	2.91	2.88	3.03
V(N1)	1.80	0.78	0.85	0.69
V(N2)	1.80	0.78	0.85	0.64
V(S,Cu)	-	-	-	2.38

Tabla 3.2: Poblaciones (N(e)) de la localización de las cuencas de los complejos $[\text{urea-M}]^{2+}$ y $[\text{tiourea-M}]^{2+}$. ^aEl valor de la cuenca V(N1) desaparece en el caso del complejo de cobre. ^bEl valor de la cuenca V2(S) pasa a ser V(S,Cu) de nuevo en el caso del cobre.

Aunque no se ha encontrado una cuenca V(O-Cu) correspondiente al enlace O-Cu en los complejos de $[\text{urea-Cu}]^{2+}$, el carácter covalente parcial de la interacción O-Cu se muestra en el valor de la densidad electrónica del punto crítico de enlace, ya que su valor aumenta con respecto al mismo para los aductos con Mg^{2+} y Ca^{2+} . Para el enlace S-Cu este aumento es mayor aún, poniendo de manifiesto la mayor polarizabilidad del átomo de azufre, y la

menor energía de ionización de la tiourea con respecto a la urea (7.9 eV y 9.8 eV, respectivamente). El hecho de que la densidad de energía para los BCPs en los enlaces O-Cu y S-Cu sea ligeramente negativa ratifica el carácter covalente parcial de estos enlaces. De ahí que, a pesar de que el radio iónico del Cu^{2+} sea muy similar al del Mg^{2+} , las energías de enlace calculadas para el Cu^{2+} sean 1.5 veces mayor que las calculadas para el Mg^{2+} , e incluso sean el doble que las calculadas para el Ca^{2+} (ver Tabla 3.3).

	Urea	Tiourea
Mg^{2+}	138.0	157.2
Ca^{2+}	107.1	123.2
Cu^{2+}	219.1	242.1

Tabla 3.3: Energías de enlace calculadas a nivel B3LYP/6-311+G(d,p) y expresadas en Kcal mol^{-1} .

La interacción base-metal implica una significativa reorganización de la densidad electrónica de la base. Esta reorganización va a ser muy distinta dependiendo de si se trata del metal de transición o de los alcalinotérreos, esto se debe a que el valor de la segunda energía de ionización para el Cu^{2+} es mucho mayor (20.29 eV) que para el Mg^{2+} (15.46 eV) y el Ca^{2+} (12.03 eV). Como consecuencia de ello, la asociación que se produce entre la urea y tiourea con el Cu^{2+} da lugar a la oxidación de la base, no siendo así para el caso de los metales alcalinotérreos. Realizando un estudio detallado de la densidad electrónica de los complejos $[\text{urea-Cu}]^{2+}$ y $[\text{tiourea-Cu}]^{2+}$ podemos considerar esta asociación como la interacción entre el catión, Cu^+ , y los radicales catiónicos $\text{urea}^{\cdot+}$ y $\text{tiourea}^{\cdot+}$. Atendiendo a los datos obtenidos con el análisis NBO vemos que cuando el metal se encuentra formando el complejo soporta una carga positiva, 1.1 para el complejo $[\text{urea-Cu}]^{2+}$ y 0.96 para el complejo $[\text{tiourea-Cu}]^{2+}$. Además, el análisis de la densidad de espín en el Cu es cercana a cero (0.07 y 0.08 respectivamente), lo cual indica que se corresponde con un monocatión, mientras que el electrón desapareado se encuentra en la parte de la molécula correspondiente a la urea o tiourea, en su mayor parte localizado en el heteroátomo. En el caso de que la interacción metal-base se produzca con el Mg^{2+} o el Ca^{2+} la situación es completamente distinta. En este caso la carga natural neta sobre el metal enlazado a la urea está muy cercana a $2.0 e^-$ ($1.93 e^-$ para el Mg y $1.92 e^-$ para el Ca). Para el caso de la tiourea difieren un poco de $2.0 e^-$ ($1.62 e^-$ para el Mg y $1.82 e^-$ para el Ca).

Otro aspecto importante a destacar es el efecto de polarización en los distintos complejos. El dicatión metálico polariza los pares libres del centro básico y, como consecuencia, la población de la cuenca correspondiente a los pares solitarios aumenta al pasar de la forma neutra aislada al complejo. Dicha polarización provoca una disminución de la población de la cuenca V(C,O) (ver Tabla 3.2), lo cual se refleja en un decrecimiento del valor de la densidad electrónica en el punto crítico de enlace correspondiente y, también en una disminución del orden de enlace, desde 1.65 para la forma neutra aislada hasta 1.12 para el caso de la urea y 1.15 para la tiourea. Otro efecto importante de esta polarización es el incremento en la conjugación de los pares libres del N, esto se muestra en el incremento de la población de las cuencas V(C,N) (ver Tabla 3.2), mientras que las poblaciones de V(N1) y V(N2) se ven disminuidas. Como consecuencia de la conjugación de los grupos amino, la forma piramidal que adoptaban en la forma aislada se pierde, haciéndose completamente plana en el complejo. Estos efectos también se producen en la tiourea, pero con menor intensidad.

La perturbación de enlace de la unión entre la urea y el Cu^{2+} es muy distinta a la observada en los aductos del Mg^{2+} y Ca^{2+} . En el caso del metal de transición, al producirse

la unión base-metal se rompe la simetría y en el aducto formado los enlaces C-N ya no son iguales, de hecho, en el análisis de la ELF sólo aparece una cuenca $V(N)$ (ver Figura 3.2). Y además, a pesar de que la unión base- M^{2+} es más fuerte por el Cu, la perturbación del enlace C=O es más pequeña para el caso del Mg y el Ca. Esto se ve claramente en la Figura 3.3, en la que el valor de la densidad electrónica en el punto crítico de enlace C=O es mayor para el complejo $[urea-Cu]^{2+}$ que para los otros dos. Se puede explicar teniendo en cuenta que la asociación entre el Cu^{2+} y la urea provoca la oxidación de la base. La ionización de la urea da lugar a un catión radical, en el cual los electrones desapareados se encuentran localizados en el oxígeno del grupo carbonilo, provocando un decrecimiento significativo en el BO del enlace C=O y un incremento de los BOs para los enlaces CN (1.10 en la forma neutra y 1.33 en el catión radical). Por lo tanto, aumenta la deslocalización de los pares libres del nitrógeno. Esto quiere decir que después de la ionización de la base, el oxígeno se queda con un par libre que es el que va a interaccionar con el Cu^{2+} . El enlace dativo se va a producir desde el par libre del oxígeno hacia el orbital vacío 4s-3d del metal, produciendo un efecto de conjugación en el grupo amino en posición *cis*, y provocando su planaridad, mientras que el grupo amino que no participa en la deslocalización sufre una cierta piramidalización y una disminución del orden de enlace hasta 1.11. La gran conjugación que se produce en el grupo NCO en el caso del aducto $[urea-Cu]^{2+}$ se refleja en los altos valores de los órdenes de enlace para los enlaces C=O y CN (1.32 y 1.44, respectivamente) en relación a los mismos en el caso del catión radical aislado $urea^{+·}$. Cabe destacar, por tanto, que el enlace C=O en el complejo $[urea-Cu]^{2+}$ es más corto que en el caso del catión radical $urea^{+·}$ y además más corto que en los complejos $[urea-Mg]^{2+}$ y $[urea-Ca]^{2+}$.

La asimetría en la tiourea es menos evidente. Debido a que el azufre es más polarizable que el oxígeno, se forma un enlace covalente entre los pares libres del S y el orbital vacío 4s del Cu. El átomo de azufre absorbe los efectos de polarización causados por el metal, y por tanto estos efectos no se transmiten, en gran medida, al resto de la molécula. Por ello, en este caso, la conjugación del grupo amino es más pequeña que en el caso de la urea, y por tanto los enlaces CN son casi iguales.

A modo de resumen de este prolegómeno se exponen las conclusiones más relevantes que extraemos del estudio de la densidad electrónica mediante las técnicas AIM, ELF y NBO para describir correctamente las interacciones $[M-urea]^{2+}$ y $[M-tiourea]^{2+}$ ($M=Mg, Ca, Cu$).

Las interacciones de estas dos bases con los metales alcalinotérreos son esencialmente electrostáticas, mientras que en el caso del enlace con Cu^{2+} existe un carácter covalente nada despreciable. Como consecuencia de ello y a pesar de que el Cu^{2+} y el Mg^{2+} poseen un radio iónico muy parecido, las energías de enlace calculadas para el metal de transición son 1.5 veces mayor que para el Mg^{2+} y hasta dos veces mayor que para el Ca^{2+} .

Una de las principales diferencias que encontramos al comparar el Cu^{2+} con respecto al Mg^{2+} o Ca^{2+} es el hecho de que el primero tiene la capacidad de oxidar a la base, por lo tanto, la formación de ambos complejos, $[urea-Cu]^{2+}$ y $[tiourea-Cu]^{2+}$, puede ser interpretada como la interacción entre el monocatión Cu^{+} y los cationes radicales $urea^{+·}$ y $tiourea^{+·}$. La oxidación de la base favorece la desprotonación de los complejos formados, explicando porqué experimentalmente sólo se localizan en fase gas los monocationes $[(B-H)M]^{+}$. Un examen más detallado de la distribución de carga nos permite concluir que el átomo de hidrógeno del grupo amino que se encuentra en posición *trans* con respecto al metal y que además no está conjugado con el grupo carbonilo, soporta una alta carga neta positiva, y por ello podemos asumir que será, probablemente, el centro más ácido.

El azufre reduce los efectos de la polarización que produce el catión al interactuar con la base, y por tanto, el efecto sobre el resto de la molécula es mucho más pequeño en los complejos de tiourea que en los de la urea.

El artículo I adjuntado en el Apéndice, al final de esta memoria, recoge todos los detalles del estudio del enlace en los complejos $[\text{urea-M}]^{2+}$ y $[\text{tiourea-M}]^{2+}$ ($M=\text{Mg, Ca, Cu}$) presentado en esta sección.

3.1.2. Reactividad de la Tiourea frente al Ca^{2+}

3.1.2.1. Introducción

Hemos querido centrar fundamentalmente nuestra atención en esta parte de la memoria en el estudio de la reactividad del dicatión Ca^{2+} . Por un lado, su participación en numerosos contextos biológicos, y por otro lado su naturaleza multicargada confieren a este dicatión características muy especiales que hacen del estudio de sus interacciones una cuestión especialmente atractiva desde una perspectiva tanto teórica como experimental. El dicatión Ca^{2+} juega un papel especialmente importante en la estructura y funciones específicas tanto de ácidos nucleicos como de proteínas. Sin embargo, el enorme tamaño de estos biosistemas obliga a utilizar modelos más sencillos por medio de ligandos más simples, bien constituyentes del propio biopolímero, bien portadores de los grupos funcionales activos, que por su tamaño reducen significativamente la dificultad del problema, al menos desde el punto de vista computacional. Este es el caso de la tiourea, prototipo muy simple de nucleótido. El artículo II del Apéndice recoge el estudio teórico y experimental de la reactividad en fase gas entre el Ca^{2+} y esta biomolécula.

Los complejos resultantes del ataque de un catión metálico M^{2+} sobre una base neutra destacan por lo peculiar de sus interacciones. En primer lugar, la importante acumulación de carga en estos complejos suele llevar implícitos importantes efectos de polarización de la base, como hemos discutido en la sección anterior. En segundo lugar, las energías de enlace procedentes de la formación de estos complejos deben hacer frente a la enorme repulsión electrostática contenida en estas especies.

Este estudio es la continuación lógica de dos estudios previos, llevados a cabo en nuestro grupo, de interacción M-B, Glicina- Ca^{2+} y Urea- Ca^{2+} [6, 7]. En el estudio de la urea se muestra que las explosiones coulombianas juegan un papel crucial, aunque también se producen especies doblemente cargadas mediante reacciones de fragmentación unimolecular, en las cuales uno de los productos es una especie neutra como el HNCO y el amoníaco. Sin embargo, cuando sustituimos el grupo amino por un grupo hidroxilo, siendo ésta la diferencia entre la urea y la glicina, cambia completamente el patrón de reactividad, observándose sólo explosiones Coulombianas. Por tanto, el propósito de este trabajo es investigar el patrón de reactividad cuando el sitio básico del sistema cambia del oxígeno al azufre, es decir, cambiamos de la urea (U) a la tiourea (TU).

Con el fin de obtener una visión global y completa de la reactividad hemos combinado la información experimental con el estudio teórico. Gracias a un estudio previo [12] de los procedimientos teóricos para describir las interacciones entre moléculas neutras y el Ca^{2+} sabemos que el conjunto de bases cc-pwCVTZ en combinación con el funcional B3LYP suponen un excelente compromiso entre coste computacional y calidad de los resultados. De este modo, para el estudio de la reactividad del sistema Tiourea- Ca^{2+} se recurre a esta metodología en combinación con los experimentos de espectrometría de masas por electrospray.

Las geometrías de la tiourea neutra así como las de todos los puntos estacionarios de la superficie de energía potencial del sistema $[\text{Ca}(\text{Tiourea})]^{2+}$ se han optimizado usando el funcional B3LYP [8, 9] en combinación con el conjunto de base cc-pwCVTZ [?, 4], la cual incluye funciones de correlación para los núcleos, algo necesario para el tratamiento exacto de óxidos e hidróxidos de metales alcalinotérreos, así como para el cálculo de las energías de enlace del Ca^{2+} . El mismo esquema teórico se ha utilizado para obtener las frecuencias vibracionales y las correcciones de la energía del punto cero (ZPE). Para el estudio y evaluación de la naturaleza de los enlaces nos hemos servido tanto de los grafos moleculares como de los mapas de densidad electrónica que se enmarcan dentro de la teoría de átomos en moléculas (AIM) [2].

3.1.2.2. Aspectos estructurales y caracterización de los enlaces

La interacción directa del dicatión Ca^{2+} con la tiourea da lugar a tres aductos, denominados **1** **2** y **3**. Representamos en la Figura 3.4 las geometrías tanto de los tres complejos como de la tiourea aislada.

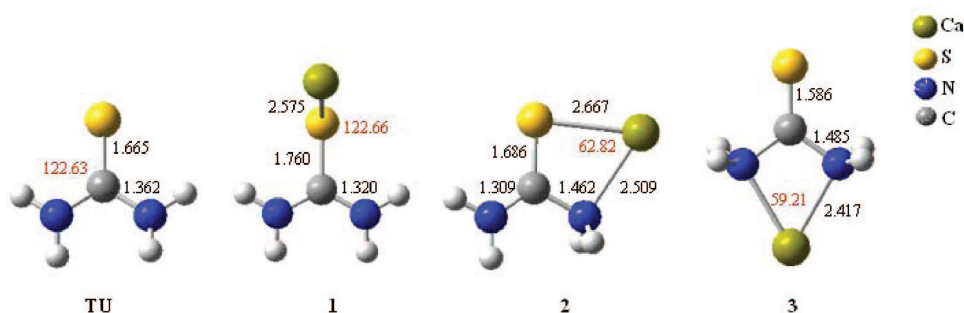


Figura 3.4: Geometrías optimizadas de los complejos $[\text{Ca-tiourea}]^{2+}$ **1**, **2**, **3**, y de la tiourea neutra a nivel B3LYP/cc-pWCVTZ.

El aducto más estable se ha denominado **1** (ver Tabla 3.4), en este complejo el metal se une directamente al átomo de azufre del tiocarbonilo de la base neutra. Tanto en el caso de la urea, anteriormente estudiado, como en este que nos ocupa, los sitios más básicos para la protonación son el grupo carbonilo [13] y el grupo tiocarbonilo [14], respectivamente. Cabe destacar de este complejo que el metal no se encuentra en el plano de la molécula, a diferencia de lo que ocurría en el caso de la urea, el dicatión metálico se localiza en el plano que bisecta el ángulo NCN, formando un ángulo de 120° con el enlace C=S. La preferencia de la estructura ‘doblada’ de los tioderivados frente a la preferencia de la disposición lineal de los correspondientes homólogos que contiene oxígeno ya ha sido plasmada en otros estudios para otros monocaciones metálicos [15]. Es una consecuencia directa del diferente tamaño de los pares solitarios de los centros básicos. En el grupo carbonilo ambos pares solitarios son pequeños, por lo que el catión se sitúa entre ambos con el fin de aumentar los efectos de polarización. Sin embargo, en el caso del grupo tiocarbonilo los pares solitarios del azufre son voluminosos y por tanto la interacción específica del metal con un par solitario está claramente favorecida.

El aducto **2** se encuentra sólo 3 kJ mol^{-1} por encima del mínimo más estable (ver Tabla 3.4), en este complejo el metal se encuentra formando un puente entre el átomo de azufre

del grupo tiocarbonilo y el nitrógeno de uno de los dos grupos amino. Y por último, el tercer mínimo, **3**, que se encuentra a 128 kJ mol^{-1} por encima del mínimo **1**, es aquel en el cual el Ca^{2+} se encuentra formando un puente entre los dos grupos amino (ver Figura 3.4). Estos dos mínimos ponen de manifiesto la capacidad de la tiourea de actuar como un ligando bidentado. Las tres estructuras se encontraron en el estudio de la urea, pero en nuestro caso el mínimo **2** se encuentra prácticamente degenerado con el mínimo más estable, a diferencia de los resultados obtenidos para la urea.

Complejo	Energías Relativas
1	0
2	3
3	128

Tabla 3.4: Energías relativas calculadas a nivel B3LYP/cc-pWCVTZ y expresadas en kJ mol^{-1} para los complejos **1**, **2** y **3**.

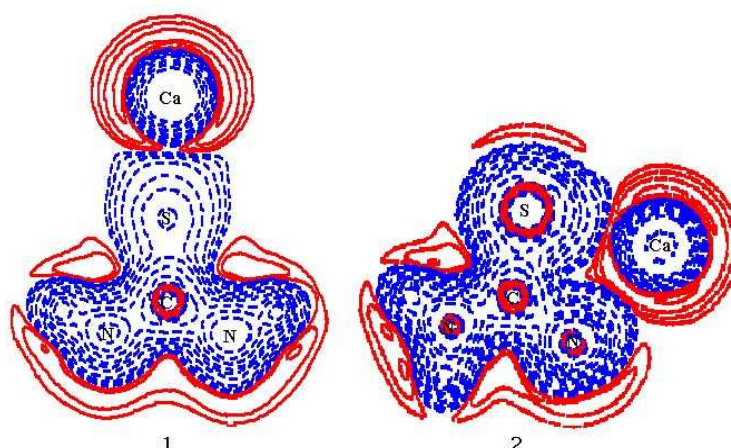


Figura 3.5: Mapas de densidad electrónica de los complejos $[\text{Ca-tiourea}]^{2+}$ más estables, **1** y **2**. Los valores negativos de $H(r)$ están representados por líneas continuas azules, y las líneas continuas rojas corresponden a valores positivos de $H(r)$.

Para mirar más en profundidad tanto las estructuras de los mínimos como las características de los enlaces e interacciones que se producen, realizamos un análisis de la densidad electrónica mediante la teoría AIM. Los mapas de densidad obtenidos (ver Figura 3.5) muestran que la interacción tiourea- Ca^{2+} es esencialmente electrostática, esto se puede ver en el valor positivo que toma la densidad electrónica en la región de interacción de estas dos subunidades. Podemos observar la gran polarización de la capa de valencia del azufre encima del dicatión metálico, y además en los pares solitarios de los nitrógenos. Esta polarización afecta directamente al enlace $\text{C}=\text{S}$, pero es transmitida parcialmente al resto de enlaces de la base.

La comparación y análisis de los grafos moleculares tanto de la tiourea aislada así como de los aductos **1** y **2** (ver Figura 3.6) muestra que en ambos complejos se produce una disminución de la densidad electrónica en el punto crítico de enlace $\text{C}=\text{S}$, alargándose dicho enlace 0.095 \AA y 0.021 \AA , respectivamente. Conjuntamente, la mencionada polarización que aparece en la estructura **1** permite aumentar la conjugación de los pares solitarios de los nitrógenos de sendos grupos amino, pasando éstos de tener una estructura piramidal en la

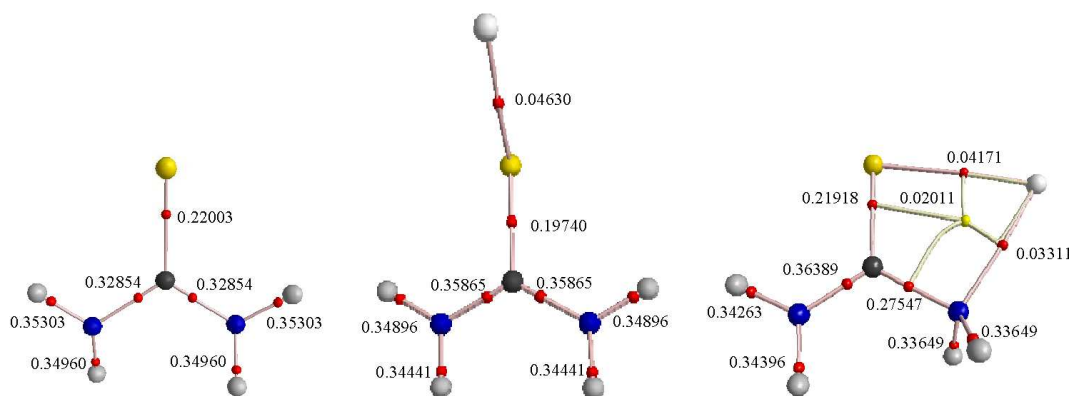


Figura 3.6: Grafos moleculares de los complejos $[\text{Ca-tiourea}]^{2+}$ más estables, **1** y **2**, así como de la tiourea neutra. Se han incluido los puntos críticos de enlace en rojo y en amarillo los de anillo. Las densidades electrónicas en los puntos críticos de enlace (BCPs) están en a.u.

tiourea aislada, a tener una estructura planar en este complejo. De acuerdo con esto, la densidad electrónica del punto crítico de enlace (BCP) CN aumenta (ver Figura 3.6), y por tanto el enlace se acorta 0.041 Å. En el complejo **2** el enlace CN que interacciona con el metal se hace más largo (0.054 Å), disminuyendo la densidad electrónica del BCP CN correspondiente en 0.053 a.u. (ver Figura 3.6), mientras que el otro enlace CN se ve reforzado acortándose 0.053 Å, y por tanto, aumentando su densidad electrónica en el BCP en 0.0353 a.u. (ver Figura 3.6).

3.1.2.3. Fragmentación del sistema (Tiourea-Ca)²⁺

En este estudio, la teoría y la experimentación van de la mano, ayudándose y complementándose. La técnica de espectrometría de masas denominada electrospray nos proporciona el espectro MS/MS (Figura 3.7) y a partir de él es posible obtener un esquema de la reactividad experimental de nuestro complejo. Todos los procesos de fragmentación se resumen en la Figura 3.8, junto con la fórmula química postulada para cada fragmento iónico.

Experimentalmente podemos observar que el complejo $[\text{Ca}(\text{TU})]^{2+}$ se puede disociar bien perdiendo fragmentos neutros, o bien a través de procesos que implican explosiones coulombianas. Al igual que para la urea, se observa la pérdida de amoníaco, dando lugar al ión $[\text{Ca},\text{C},\text{H},\text{S},\text{N}]^{2+}$ con m/z 49.5. Además, se puede producir otra eliminación de una molécula neutra, $[\text{H},\text{N},\text{C},\text{S}]$, dando lugar a un ión con m/z 28.5. Analizando los pequeños porcentajes correspondientes a la pérdida de moléculas neutras (Figura 3.7) podemos predecir que, al contrario que en la urea, la eliminación de especies neutras no será predominante.

El resto de fragmentos observados en el espectro MS/MS proceden de distintas explosiones coulombianas (m/z 18, 40, 43, 56, 60, 73, 76 y 98). Sólo dos explosiones coulombianas se observan también en el caso de la urea, y son las correspondientes a los pares 18/98 y 56/60. Siendo el porcentaje de la segunda mucho mayor que el de la primera. La explosión más sorprendente, con un porcentaje de más del 90 % (ver Figura 3.7), es la transferencia electrónica disociativa entre el ligando y el centro metálico, dando lugar al Ca^+ (m/z 40) y el catión radical TU^+ . En la cuarta y última explosión coulombiana, característica de este tipo de sistemas, se obtienen el catión $[\text{CaSH}]^+$ (m/z 73) y el ión orgánico $[\text{C},\text{H}_3, \text{N}_2]^+$ (m/z 43).

Con el fin de corroborar los resultados experimentales hemos llevado a cabo un estu-

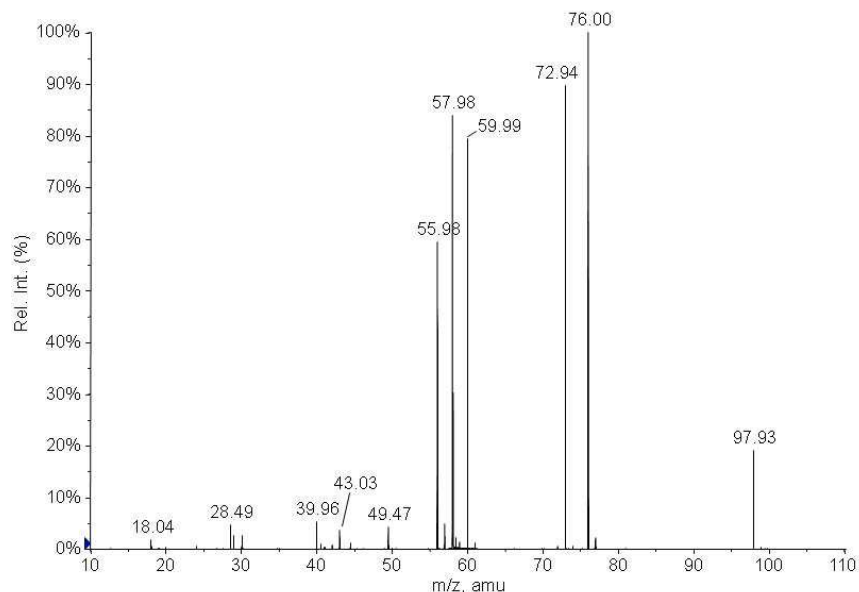


Figura 3.7: Espectro del complejo [tiourea-Ca]²⁺.

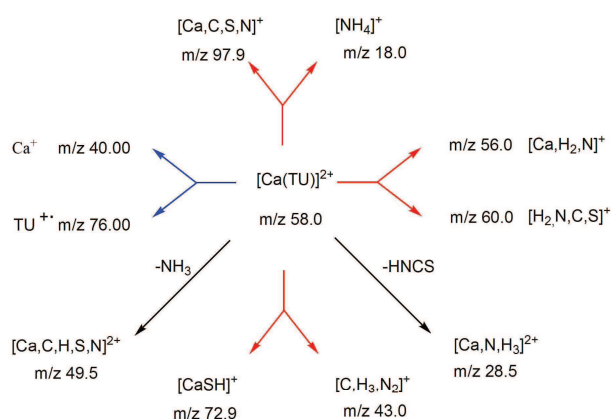


Figura 3.8: Fragmentación del dicatión [Ca-tiourea]²⁺.

dio teórico de la fragmentación del complejo (Ca-TU)²⁺. Teniendo en cuenta que la unión del metal con la base neutra puede dar lugar a tres mínimos donde las barreras energéticas entre ellos son alcanzables (ver Figuras 3.9 y 3.10), y para evitar presentar una superficie saturada, hemos propuesto dividir la misma en dos. Por un lado tenemos la PES cuyo origen es el mínimo global **1** (ver Figura 3.9) y por otro la PES cuyos mecanismos de reacción tienen su origen en el aducto **2** (ver Figura 3.10). En ambas figuras se distinguen los mecanismos asociados a la pérdida de moléculas neutras (líneas sólidas negras) y aquellos que corresponden a la formación de dos monocaciones a través de las explosiones coulombianas (líneas discontinuas rojas). Los valores de las energías de los mínimos de ambas PES están calculados tomando como referencia el mínimo global **1**, es decir, éste es nuestro cero.

Mecanismos de reacción unimolecular con origen en el mínimo global 1

Partiendo del mínimo global **1** podemos proponer cuatro caminos de reacción distintos. El primero de ellos sería el proceso de isomerización que puede sufrir el aducto **1** para dar lugar al mínimo **2**, sólo 3 kJ mol^{-1} por encima en energía, el segundo proceso conlleva un desplazamiento simétrico del metal hacia el plano que contiene los dos grupos amino, llevando al mínimo **3**, el tercer proceso sería el desplazamiento del hidrógeno 1,3-H desde el nitrógeno del grupo amino hacia el metal, dando lugar al complejo **8** a través del estado de transición **TS1_8**, y por último el cuarto proceso que puede sufrir el mínimo global **1** consiste en una explosión coulombiana a través del estado de transición **TS1d** para dar lugar al canal de salida $\text{Ca}^+ + \text{tiourea}^+$.

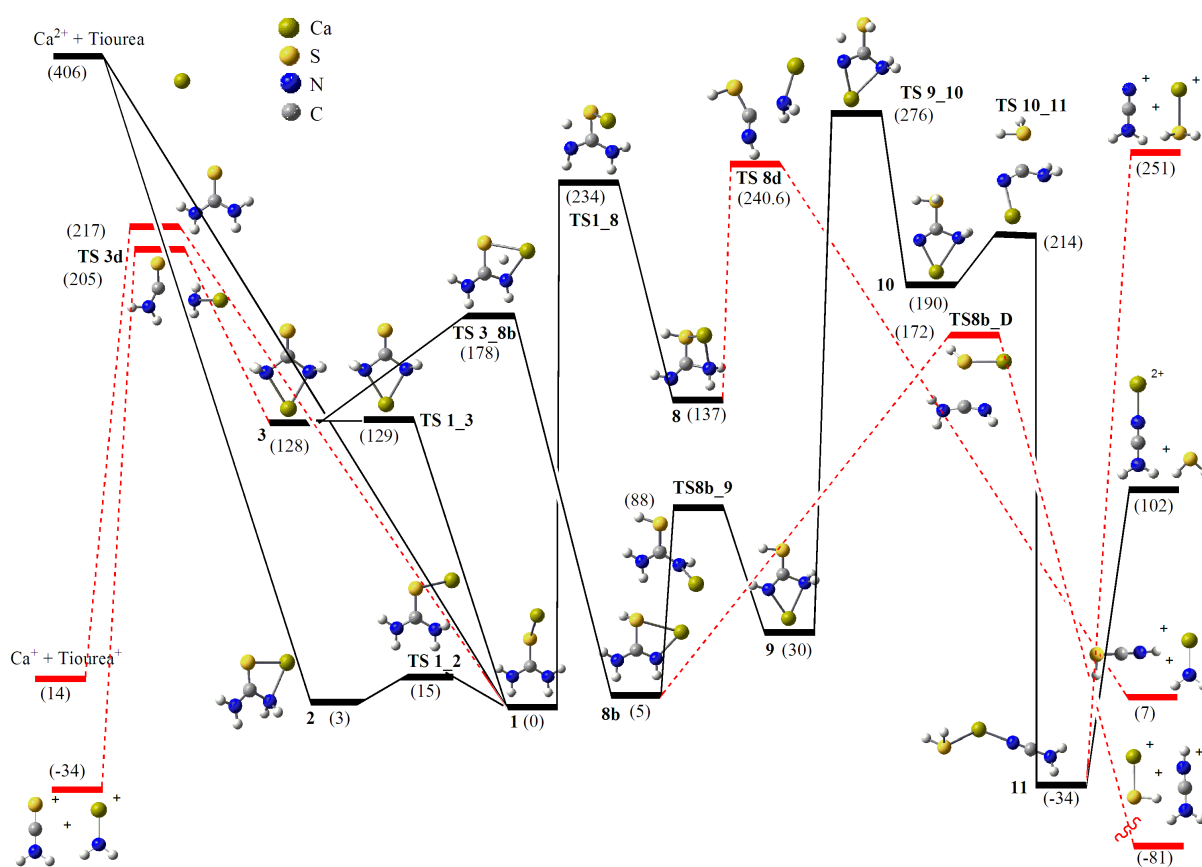


Figura 3.9: Perfil de energía potencial de las reacciones del complejo tiourea- Ca^{2+} con origen en el mínimo global **1**. Las líneas sólidas negras indican mecanismos asociados a la pérdida de fragmentos neutros. En rojo y discontinuas las líneas que corresponden a los procesos de explosión coulombiana. Energías relativas en kJ mol^{-1} .

Podemos observar en la Figura 3.9 que el mínimo **3** a su vez puede dar lugar a dos procesos distintos. Por un lado, a través del estado de transición **TS3d** cuya barrera de activación es de tan sólo 77 kJ mol^{-1} , va a dar lugar a los fragmentos $\text{H}_2\text{N}^+\text{Ca}^+ + \text{H}_2\text{NCS}^+$ ambos productos correspondientes a esta explosión coulombiana han sido detectados en el espectro y por tanto aparecen en el esquema que hemos mostrado al inicio de esta sección (ver Figu-

ra 3.8). El monocatión $\text{H}_2\text{N}\text{Ca}^+$ puede ser obtenido también a partir del mínimo **8** a través del **TS8d**, con una barrera de activación de 104 kJ mol^{-1} . La diferencia es la conectividad de los átomos del fragmento $[\text{H}_2\text{N,C,S}]^{2+}$, es decir, tenemos dos iones diferentes, H_2NCS^+ en el primer caso y HNCSH^+ en este último caso. Por lo tanto, encontramos que un mismo pico del espectro de masas con m/z 60.0 corresponde a los dos iones, a pesar de que el fragmento H_2NCS^+ es claramente dominante, ya que el proceso que involucra este ión es más exotérmico y además la barrera de activación es menor.

El otro proceso al cual da lugar el aducto **3** es la obtención del mínimo **8b**, éste puede tomarse como un conformero del complejo **8**. En el mínimo **8** el metal forma un puente entre el azufre y el grupo amino, mientras que en el caso del aducto **8b** el metal está formando el puente entre el átomo de azufre y el grupo imino, lo que explica el aumento de estabilidad de éste último. El mínimo **8b** va a dar lugar al canal de salida más exotérmico de este perfil de energía potencial, la explosión coulombiana cuyos productos son $\text{CaSH}^+ + \text{H}_2\text{NCNH}^+$, a través de una barrera de activación de 166 kJ mol^{-1} , lo que explica el alto porcentaje obtenido en el espectro para la especie CaSH^+ (ver Figura 3.8).

Por último, el mínimo **8b**, a través de distintos complejos intermedios llamados **9** y **10**, va a dar lugar al mínimo **11** el cual nos lleva, por un lado al canal de salida $\text{SH}_2 + \text{H}_2\text{NCN}\text{Ca}^{2+}$ y por otro a la explosión coulombiana que da como resultado los fragmentos $\text{CaSH}_2^+ + \text{H}_2\text{NCN}^+$. Ambos canales de salida son endotérmicos con respecto al mínimo **11**, y además podemos ver que la barrera de activación que nos lleva desde el mínimo **9** al **10** es la más alta en energía de toda la superficie, por lo que ambos procesos no se van a ver favorecidos. Este resultado explica porqué ninguna de las dos especies (SH_2 y H_2Ca^+) se observan experimentalmente (ver Figura 3.7).

Mecanismos de reacción unimolecular con origen en el mínimo 2

El mínimo **2** se puede formar como consecuencia de la interacción directa del metal y la base neutra mediante un proceso muy exotérmico, o bien mediante un proceso de isomerización del mínimo global **1**, a través de una barrera de activación muy baja, tan sólo 15 kJ mol^{-1} .

El siguiente proceso más favorable que se produce a partir del mínimo **2** sería la rotación interna del grupo $\text{NH}_2\text{-Ca}$ (ver Figura 3.10) para dar lugar al mínimo **3**, cuya reactividad acaba de ser discutida en el apartado anterior. Asociada a una barrera de activación un poco más alta (**TS2d**) que la anterior tenemos una explosión coulombiana que proporciona las especies monocargadas $\text{H}_2\text{N}\text{Ca}^+ + \text{H}_2\text{NCS}^+$. Este mecanismo es consistente con el hecho, discutido anteriormente, de que uno de los enlaces CN se ha visto reforzado. Por lo tanto podemos concluir que el complejo **2** puede dar lugar al canal de salida $\text{H}_2\text{N}\text{Ca}^+ + \text{H}_2\text{NCS}^+$ bien a través de una explosión coulombiana directa, mediante el estado de transición **TS2d**, o bien sufriendo un proceso previo de isomerización $\mathbf{2} \rightarrow \mathbf{3}$ (ver Figura 3.9). Al igual que ocurría en el mínimo **1**, el proceso menos favorable que tiene su origen en el complejo **2** es la transferencia 1,3-H entre los dos átomos de nitrógeno de los grupos amino, dando lugar al aducto **4**.

Como podemos observar en la Figura 3.10 a partir del complejo **4** se proponen distintos procesos. Los dos primeros corresponden a la ruptura del enlace C-NH₃, permitiendo la formación de los mínimos **5** y **7**, ambos muy estables (-18 y -25 kJ mol^{-1} respectivamente), en los cuales la subunidad NH₃ pasa de estar unida al átomo de carbono a estar enlazada al metal (Ca). La diferencia entre ambos complejos es el átomo al cual se encuentra unido

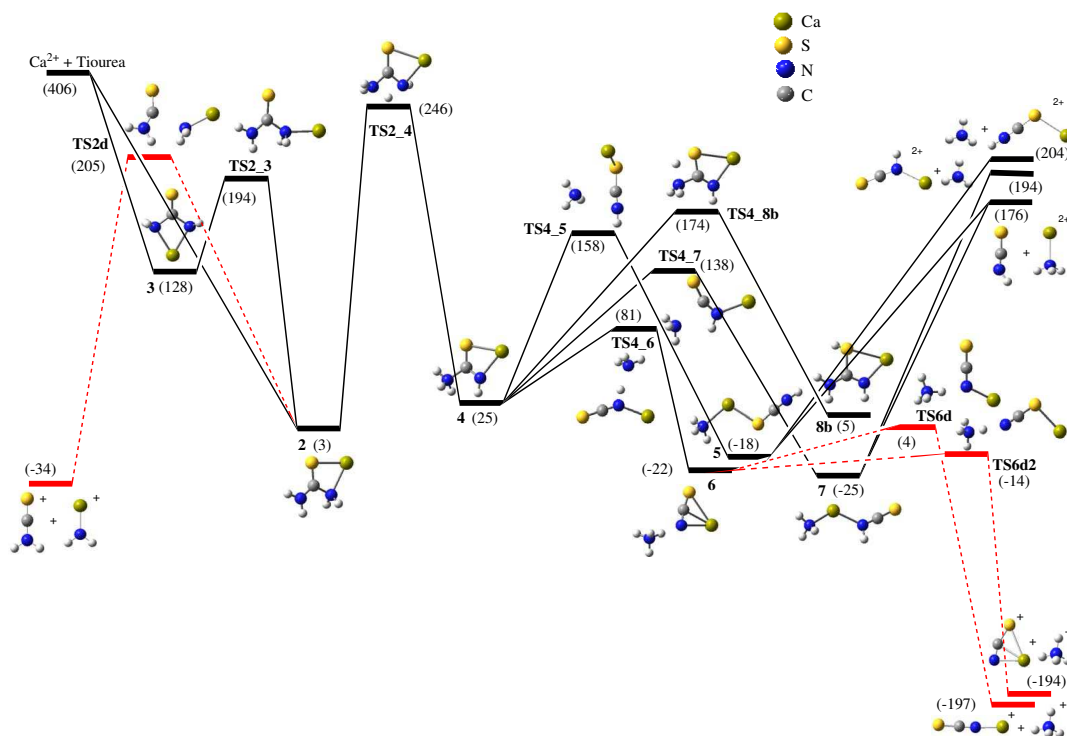


Figura 3.10: Perfil de energía potencial de las reacciones del complejo tiourea-Ca²⁺ con origen en el mínimo global 2. Las líneas sólidas negras indican mecanismos asociados a la pérdida de fragmentos neutros. En rojo y discontinuas las líneas que corresponden a los procesos de explosión coulombiana. Energías relativas en kJ mol⁻¹.

el Ca. En el aducto 5, el metal se une al átomo de azufre, y en el aducto 7 se encuentra enlazado al nitrógeno. Estos dos complejos dan lugar a la pérdida de las moléculas neutras NH₃ o HNCS, y por tanto también a los fragmentos doblemente cargados [Ca,H,N,C,S]²⁺ y [Ca(NH₃)]²⁺, respectivamente. Debido a la controversia existente en la literatura [16–20] sobre la existencia de dicaciones metálicos solvatados por una molécula de amoníaco, es necesario resaltar la importancia de que en estos dos procesos se genere la especie doblemente cargada [Ca(NH₃)]²⁺, ya que pone de manifiesto la existencia del dicación Ca²⁺ solvatado por una molécula de amoníaco en fase gas. Análogamente el complejo [Ca,H,N,C,S]²⁺ corresponde a un ión Ca²⁺ solvatado por una molécula de HCNS. Debemos mencionar que, aunque el límite de disociación del canal HNCS⁺ y CaNH₃⁺ se encuentra por debajo en energía que el correspondiente a la pérdida del neutro y la especie doblemente cargada HNCS y CaNH₃²⁺, ambos complejos 5 y 7 no dan lugar al canal correspondiente a la explosión coulombiana debido a la gran barrera de activación necesaria para ello. Este resultado explica los bajos porcentajes obtenidos para los fragmentos doblemente cargados en el espectro de masas (*m/z* 48.5 y *m/z* 28.5).

La Figura 3.10 muestra que el proceso más favorable a partir del mínimo 4 es la formación del complejo 6 (también muy estable, -22 kJ mol⁻¹). En este aducto, el ión NH₄⁺ se encuentra

enlazado por un hidrógeno al átomo de nitrógeno del fragmento NCSCa^+ . Para comprobar si existía realmente este enlace realizamos un análisis de la densidad electrónica mediante la teoría de átomos en moléculas y en el grafo molecular obtenido (ver Figura 3.11) podemos resaltar la existencia de un punto crítico de enlace entre ambos átomos (H y N), mientras que la carga neta de cada subunidad es cercana a +1 (+0.98 y +1.02 respectivamente). Esta especie, débilmente enlazada, va a dar lugar a dos explosiones coulombianas distintas, en ambas se van a obtener NH_4^+ y $[\text{Ca,C,S,N}]^+$, lo que las diferencia es la conectividad existente entre los átomos del fragmento monocargado $[\text{Ca,C,S,N}]^+$, según que el Ca^{2+} está unido al átomo de nitrógeno del NCS o interaccione con los tres átomos simultáneamente (véase Figura 3.10). Ambos canales de salida son los más favorables de todo el perfil global de energía potencial.

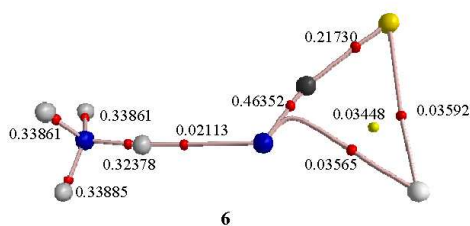


Figura 3.11: Grafo molecular del mínimo 6 del sistema tiourea- Ca^{2+} . Se han incluido los puntos críticos de enlace en rojo y en amarillo los de anillo. Las densidades electrónicas en los puntos críticos de enlace (BCPs) están en a.u.

Finalmente, el último proceso al cual va a dar lugar el mínimo 4 es la obtención del intermedio **8b**, el cual ya ha sido descrito anteriormente (ver Figura 3.10), y que nos va a llevar a la obtención de los productos HSCa^+ y H_2HNCH^+ .

3.1.2.4. Comparación entre los sistemas: urea- Ca^{2+} y tiourea- Ca^{2+}

Una vez expuestos todos los resultados de este estudio podemos concluir que la topología global del sistema tiourea- Ca^{2+} está en acuerdo con las observaciones experimentales.

Además, ahora nos encontramos en disposición de realizar una comparación, a modo de conclusiones de este estudio, de la reactividad unimolecular de los sistemas $[\text{Ca}(\text{tiourea})]^{2+}$ y $[\text{Ca}(\text{urea})]^{2+}$, anteriormente estudiado en nuestro grupo. Ambos comparten muchas características en común, pero también cuentan con significativas diferencias.

En el caso de la tiourea obtenemos como canales de salida más estables la pérdida de NH_4^+ , seguidos del canal NH_2Ca^+ y CaSH^+ , de los cuales sólo los dos primeros se observan para el caso de la urea. Además, también nuestro sistema puede dar lugar a la pérdida de fragmentos neutros, como son el NH_3 y el HNCS , ambos procesos son minoritarios con respecto a las explosiones coulombianas. Esto se puede explicar atendiendo a la Figura 3.10, en ella vemos que los canales correspondientes a la pérdida de moléculas neutras proviene de los mínimos 5 y 7, ambos requieren más energía que la necesaria para el proceso de transferencia de protón que se produce para formar el mínimo 6, y por tanto se ve favorecido el proceso de pérdida del fragmento NH_4^+ frente a la pérdida de neutros. No ocurre igual en el caso de la reactividad unimolecular del sistema $[\text{Ca}(\text{urea})]^{2+}$, donde la energía requerida para formar el ión NH_4^+ es muy similar a la necesaria para perder el NH_3 , lo cual explica que la pérdida de amoníaco cobre importancia para el caso de la urea.

Otra diferencia encontrada entre estos dos sistemas es el proceso de transferencia de carga que da lugar a la pérdida de Ca^+ y del ligando ionizado, mientras que en el caso de la

tiourea es un proceso muy importante, en la urea no se produce. Esto es consecuencia directa de la diferencia existente entre sus energías de ionización, 8.50 y 10.27 eV respectivamente [21], por lo tanto la transferencia de carga sólo es termodinámicamente favorable para la tiourea.

La tercera diferencia importante encontrada entre ambas reacciones es que, mientras que para la tiourea la explosión coulombiana que da lugar al canal de salida $\text{CaSH}^+ + \text{H}_2\text{NCNH}^+$ es muy favorable, el proceso similar para la urea (que daría CaOH^+) no se observa. Este hecho puede ser explicado atendiendo a las barreras de energía asociadas a la transferencia de los hidrógenos desde los grupos amino al grupo carbonilo o tiocarbonilo. Está descrito en la literatura [22] que los tienoles son más estables que los enoles con respecto a la correspondiente forma ceto. Por lo tanto, la migración del átomo de H hacia el grupo carbonilo (tiocarbonilo) que era muy desfavorable para el caso de la urea se convierte en energéticamente accesible para la tiourea, y está caracterizada por una barrera de activación muy similar a la involucrada en la transferencia de H entre grupos amino.

3.1.3. Interacción del Ca^{2+} con Uracilo y Tiouracilos

3.1.3.1. Introducción

Con el fin de acercarnos más a la reactividad de los grupos carbonilo y tiocarbonilo nos hemos propuesto el estudio de los mismos en un entorno cíclico. Para ello hemos elegido como bases neutras el uracilo y sus tioderivados, destacando también su importancia biológica.

El uracilo es un importante componente de los ácidos nucleicos, y el 2-tiouracilo y 4-tiouracilo han sido identificados como componente minoritarios del t-RNA [23], además de ser constituyentes de fármacos anticancerígenos. Pero, una de las más importantes características de este conjunto de compuestos es la posible implicación en los procesos de mutación que se producen durante la duplicación del DNA. De hecho, aunque está bien establecido que las formas estables en fase gas para estos compuestos son los tautómeros oxo-tiona, los procesos de tautomerización tanto del uracilo como de sus tioderivados parecen ser esencial en los procesos mutagénicos.

La mayoría de los estudios experimentales y teóricos que existen acerca de la interacción del uracilo y sus derivados con diferentes iones metálicos se han centrado en la estructura y enlaces de los complejos formados [24–28]. Sin embargo no existe mucha información disponible del efecto que esas interacciones tiene en el proceso de tautomerización de estos sistemas, o bien de la relativa estabilidad de los diferentes tautómeros, sólo dos trabajos han hecho hincapié en el efecto que los metales doblemente cargados ejercen sobre la estabilidad de las formas enólicas de la timina [29, 30]. De ahí que la finalidad de este trabajo sea la investigación tanto de las estructuras como de la estabilidad de los complejos formados entre el Ca^{2+} y los distintos tautómeros del uracilo y sus tres tioderivados. El objetivo es analizar los efectos que la asociación a un dicatión metálico, presente en los medios biológicos, produce en los procesos de tautomerización.

Las geometrías de todos los posibles complejos formados de la interacción del uracilo y los tioderivados con el Ca^{2+} han sido optimizadas en el marco de la teoría del funcional de la densidad (DFT). Para este estudio elegimos el funcional B3LYP [8, 9] ya que en estudios anteriores se había visto que proporcionaba resultados muy fiables cuando se trataban las interacciones con Ca^{2+} . Dado el tamaño de los sistemas objeto de este estudio el conjunto

de bases usado en la referencia [27] por Kabelac y colaboradores es impracticable, por lo que en lugar de ella utilizamos un conjunto de base 6-311+G(d,). No obstante, con el fin de aumentar la fiabilidad de los resultados concernientes a la estabilidad relativa de los distintos tautómeros, la energía final de cada uno de los sistemas investigados fue obtenida mediante un cálculo único con una base extendida, 6-311++G(3df,2p).

El estudio de la naturaleza de los enlaces se ha realizado utilizando tanto la aproximación topológica [31] de la función de localización electrónica (ELF) de Becke y Edgecombe [3], así como la teoría de átomos en moléculas (AIM) [2]. Estos análisis se complementan con la teoría de resonancia natural (NRT) y los cálculos de orbitales naturales de enlace (NBO) [1]. De esta manera conseguimos obtener una visión clara y completa de las características esenciales tanto de los enlaces como de la interacción entre metal y base.

En el artículo **III** del Apéndice se recogen todos los detalles de este estudio.

3.1.3.2. Formación de complejos: aspectos estructurales y caracterización de los enlaces

Las formas tautoméricas más estables de los complejos uracilo- Ca^{2+} y tiouracilo- Ca^{2+} se muestran en la Figura 3.12. Como podemos observar, el heteroátomo se enlaza al C4 y al C2, y se denominarán X e Y respectivamente. Además, cuando un tautómero presenta más de una conformación le hemos añadido la letra **a** o **b** al número que les identifica.

Aparte de los tautómeros mostrados en la Figura 3.12, también consideramos estructuras como las que se muestran en la Figura 3.13, pero o bien se encontraban muy altas en energía o terminaban cayendo hacia alguno de los mínimos locales de la Figura 3.12, por lo que finalmente no incluyeron en este estudio.

Aunque la discusión detallada de las geometrías no sea la finalidad de este estudio si es conveniente reseñar algunos cambios importantes en ciertos parámetros estructurales. Mientras que el ángulo $\text{C}=\text{O}-\text{Ca}$ está siempre cercano a 180° , el ángulo $\text{C}=\text{S}-\text{Ca}$ toma un valor sistemáticamente cercano a 123° , como ya se encontró en el caso de la tiourea. Además el metal no se encuentra en el mismo plano de la molécula, algo que ya veíamos que ocurría cuando estudiábamos la interacción del Ca^{2+} con la urea y la tiourea. En el primer caso de nuevo el enlace $\text{O}-\text{Ca}$ se encontraba en el plano y el enlace $\text{S}-\text{Ca}$ no. Como ya explicamos en secciones anteriores se debe a la diferencia entre los tamaños de los pares solitarios de los centros básicos. Esta diferencia de tamaño se ve reflejada en el potencial electrostático molecular jugando la distancia del metal al centro básico un papel muy importante [15]. Cuando el centro básico es el oxígeno del grupo carbonilo, la distancia entre el núcleo O y el mínimo del potencial electrostático asociado a los pares solitarios del oxígeno es más pequeña que la distancia típica $\text{M}-\text{O}$ ($\text{M}=\text{Ca}^{2+}$) en el complejo. Eso significa que el dicatión metálico se va a mover a lo largo de las líneas isopotenciales que conectan los dos mínimos, y finalmente va a anidar entre ambos, ya que de esta manera polariza a ambos pares solitarios a la vez, sin cambiar la energía de interacción electrostática. Para el átomo de azufre, la distancia entre el mínimo del potencial electrostático y el núcleo S es similar a la distancia $\text{M}-\text{S}$, y por lo tanto el catión bimetálico va a quedar atrapado en cualquiera de esos mínimos.

También merece la pena destacar que cuando intentamos localizar complejos tipo- π en los cuales el Ca^{2+} interacciona con los dobles enlaces del anillo nos encontramos que, para los tres tiouracilos, estas estructuras siempre convergen hacia el aducto más estable en el cual el metal interacciona con el heteroátomo X. Sólo para el caso del uracilo se ha encontrado una estructura tipo- π [24], pero se encuentra a más de 250 kJ mol^{-1} por encima del aducto más estable. Lo mismo ocurre cuando intentamos buscar complejos en los cuales el

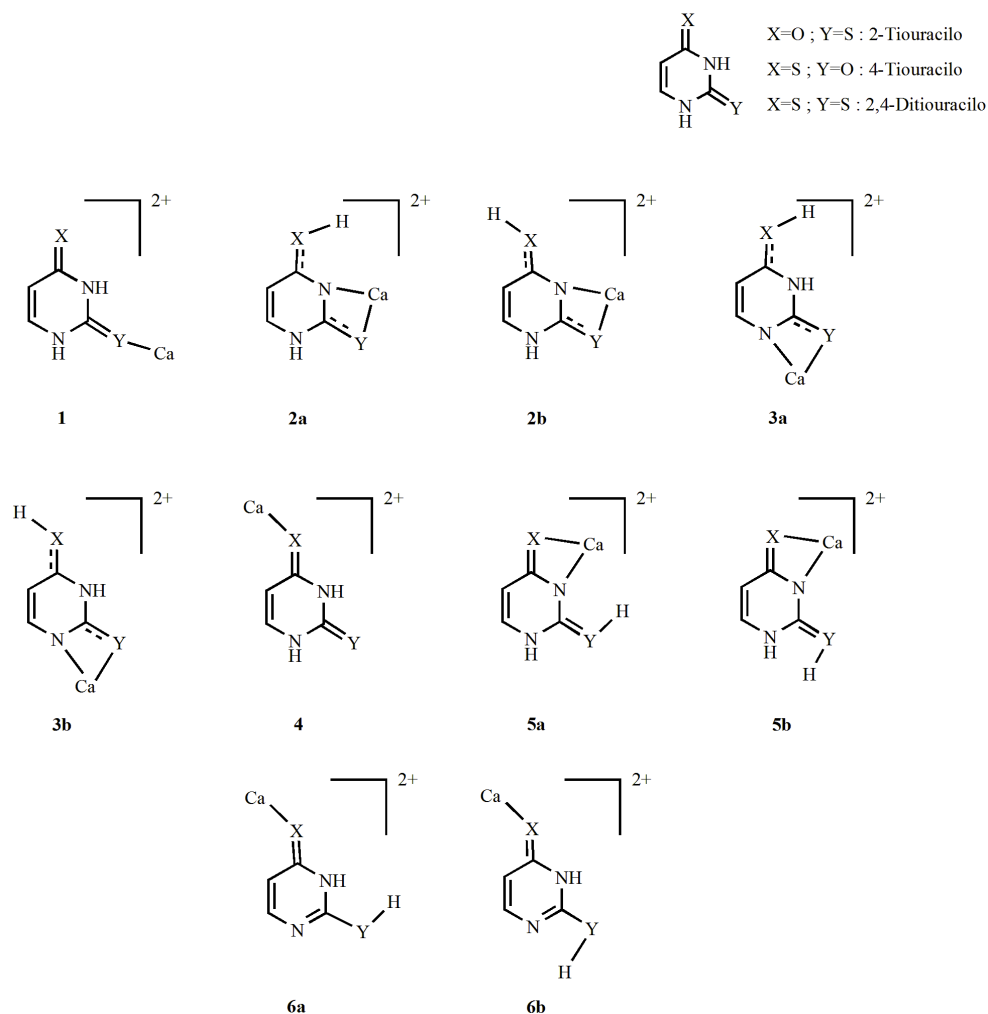


Figura 3.12: Representación esquemática de las diferentes formas tautoméricas de los complejos uracilo- Ca^{2+} y tiouracilo- Ca^{2+} . Estas geometrías han sido optimizadas a nivel B3LYP/6-31+G(d,p).

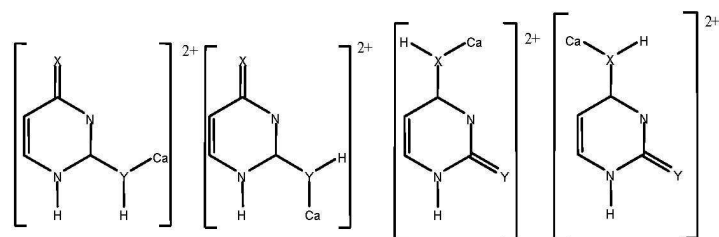


Figura 3.13: Estructuras de tautómeros de los sistemas uracilo- Ca^{2+} y tiouracilo- Ca^{2+} menos estables.

metal se encuentra unido a los grupos NH, sólo en el caso del 2,4-ditiouracilo encontramos la estructura denominada 7 (ver Figura 3.14) como un mínimo local de la superficie de energía potencial. Este es un resultado muy interesante ya que encontramos que este tipo de estructuras, que no son estables para el uracilo, sí lo son para los seleno-derivados [32],

siendo además la estructura tipo 7 la más estable para el caso del 2,4-diselenouracilo. Como se explica en el artículo de referencia dos factores son los responsables del aumento de estabilidad de estas estructuras para tio y seleno derivados. Por un lado, cuando sustituimos el oxígeno por azufre o selenio, los cuales son menos electronegativos, se produce una acumulación de densidad electrónica en los pares libres del N3. Y por otro lado, el azufre y el selenio son mucho más polarizables que el oxígeno por lo que al estar el metal dicatiónico entre dos centros muy polarizables se estabiliza la estructura 7. De hecho, si miramos más a fondo la naturaleza de los enlaces de este aducto, la topología de la densidad electrónica nos muestra la existencia de puntos críticos de enlace (BCPs) entre el metal y ambos átomos de azufre (ver Figura 3.14).

Además la ELF muestra la existencia de una cuenca disináptica V(Ca,S) la cual refleja la gran polarización que sufren los pares solitarios del azufre en presencia del metal dicatiónico (ver Figura 3.15). El hecho de que el átomo de Se sea más polarizable aún que el átomo de S explica porqué la estructura 7 es el aducto más estable para el 2,4-selenouracilo [32]. Esta diferencia de polarizabilidad también explica que mientras para el 2-selenouracilo la estructura 7 es un mínimo local de la superficie de energía potencial, para el 2- y 4-tiouracilo derivados tal estructura no existe.

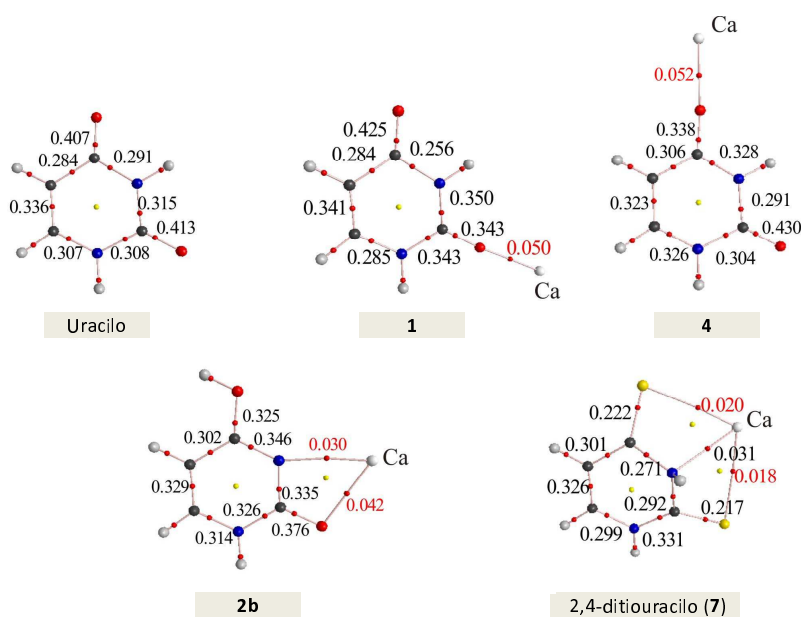


Figura 3.14: Grafos moleculares del uracilo y los complejos uracil- Ca^{2+} , 1, 4 y 2b y el complejo 7 del 2,4-ditiouracilo. Se han incluido los puntos críticos de enlace en rojo y en amarillo los de anillo. Las densidades electrónicas en los puntos críticos de enlace (BCPs) están en a.u.

Dentro de la discusión de la caracterización de los enlaces un aspecto importante a tener en cuenta es el aumento que se produce en la basicidad del heteroátomo en posición 4 (X) con respecto al heteroátomo en posición 2 (Y), algo que se encuentra ampliamente documentado en la literatura para uracilo y tiouracilos [33–36]. Recientemente, basándonos en cálculos de la teoría del funcional de la densidad, se ha podido concluir que esa posición es la más

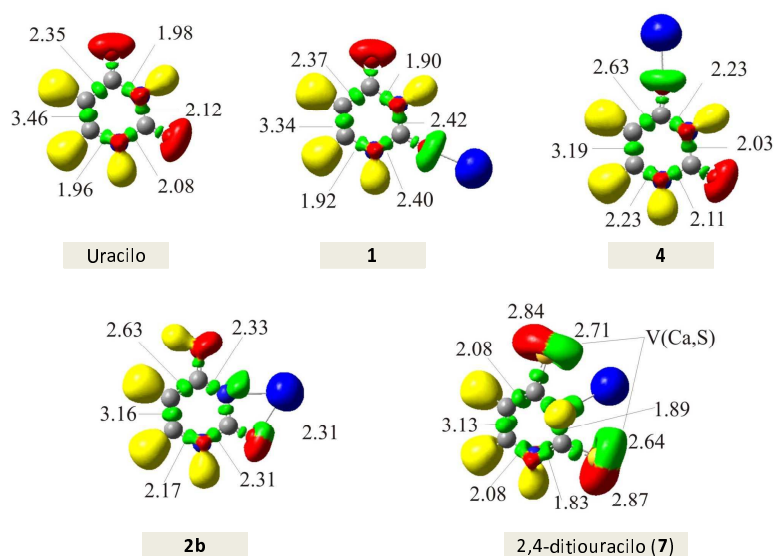


Figura 3.15: Representaciones tridimensionales de las isosuperficies de la ELF con $ELF=0.8$ para uracilo y los complejos uracil- Ca^{2+} , **1**, **4** y **2b** y el complejo **7** del 2,4-ditiouracilo. Las cuencas $V(N,H)$ y $V(C,H)$ vienen representadas por los lóbulos amarillos, los lóbulos rojos representan las cuencas $V(N)$, $V(O)$, y $V(S)$, asociadas a los pares solitarios del N, O y S, respectivamente. Las cuencas $V(C,C)$, $V(C,N)$, $V(C,S)$ y $V(C,O)$ se asocian a los lóbulos color verde. Los lóbulos azules se corresponden con el núcleo del metal. La población de las distintas cuencas se encuentra indicada.

básica para los selenouracilos, tanto cuando el ácido de referencia [37] es un protón, como se verá en próximas secciones, como sí es el dicatión Ca^{2+} [32]. De ahí que no sea sorprendente que tanto para el uracilo como para el 2,4-ditiouracilo, en los cuales los dos heteroátomos (X e Y) son iguales, la unión del metal se produzca en la posición X, teniendo una diferencia energética de 41 kJ mol^{-1} para el uracilo y de 30 kJ mol^{-1} para el ditiouracilo con respecto a la energía de enlace para la posición Y (ver Tabla 3.5).

Complejo	X	Y
Uracilo	438	397
2-Tiouracilo	439	356
4-Tiouracilo	386	399
2,4-Ditiouracilo	388	358

Tabla 3.5: Energías de enlace Ca^{2+} uracilo y tiouracilos expresadas en kJ mol^{-1} para los aductos en los sitios básicos X e Y.

Esta preferencia de enlace en X ha sido siempre atribuida a la contribución de las formas resonantes zwitteriónicas (ver Figura 3.38) que acumulan carga negativa en esta posición. Sin embargo, las formas mesoméricas que acumulan la carga negativa en Y (ver Figura 3.38) también contribuyen significativamente a la estabilidad del compuesto neutro, por lo que este factor por sí sólo no puede explicar la preferencia del ataque del metal en la posición X para el uracilo y sus tioderivados. Sin embargo, un segundo factor que influye a favor de esta

asociación es la redistribución de la densidad de carga que sufre el sistema, la cual depende del sitio donde el catión metálico se una. Podemos verlo si comparamos la ELF del complejo **1** y **4** con la del compuesto neutro (ver Figura 3.15). Tomemos el uracilo como ejemplo. Si vamos de la molécula neutra al complejo **1**, donde el metal se ha unido a Y, vemos que la densidad electrónica aumenta su localización, la población de las cuencas asociadas a los enlaces N3-C4, C4-C5, C5-C6 y C6-C1 apenas se modifican, mientras que para las cuencas que corresponden a los enlaces N1-C2 y C2-N3 la población va a aumentar significativamente. En cambio, la asociación del metal a X dando lugar al complejo **4** provoca una gran deslocalización de la densidad electrónica, la cual implica un proceso de transferencia de carga desde la cuenca del enlace C5-C6 hacia C4-C5, N3-C4 y C6-N1. Esta deslocalización de electrones contribuye a la estabilización del catión molecular. Además este resultado es consistente con los órdenes de enlace de Wiberg que se muestran en la Tabla 3.6. Ahí podemos observar que el orden de enlace en el uracilo neutro por el enlace C5-C6 muestra un carácter de doble enlace muy significativo, mientras que el resto de los enlaces del anillo son esencialmente enlaces sencillo. Cuando el Ca^{2+} se une a Y la situación sólo cambia ligeramente, incrementándose un poco el carácter de doble enlace para los enlaces N1-C2 y C2-N3. En cambio, cuando la unión se produce en X el cambio en los órdenes es muy significativo. El carácter de doble enlace del C5-C6 disminuye, mientras que se ve incrementado para los enlaces N3-C4, C4-C5 y C6-N1, ratificando por tanto la deslocalización electrónica producida por la polarización del metal. Los tioderivados (2-, 4- y 2,4-tiouracilos) tienen una tendencia similar.

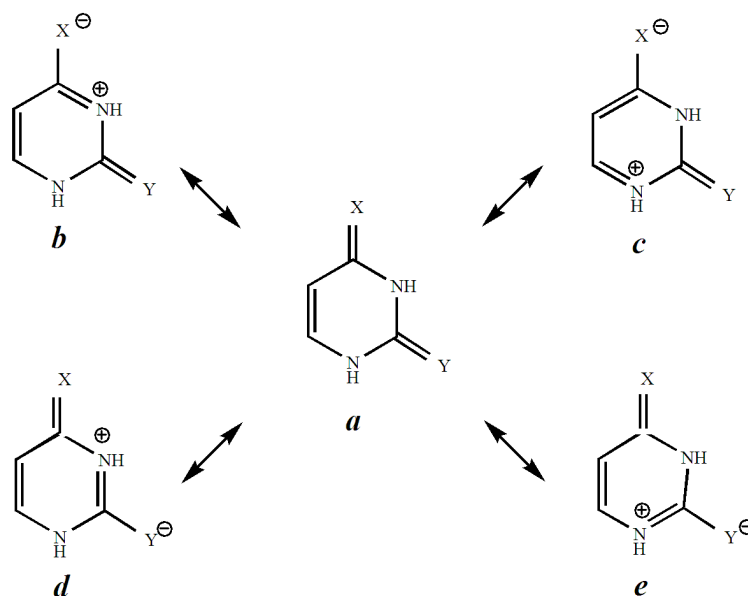


Figura 3.16: Formas resonantes de los compuestos neutros.

Si nos fijamos en la Tabla 3.5 vemos que la energía de complejación para el uracilo es 50 kJ mol^{-1} mayor que para el 2,4-tiouracilo, a pesar de que los derivados de tiocarbonilos presentan una afinidad protónica en fase gas mayor que sus homólogos carbonilos. Esto confirma la clara preferencia del metal por el oxígeno frente al azufre o al selenio, como ya se ha descrito en la literatura [32]. Esta preferencia explica el incremento existente en el gap

Enlace	Uracilo	1(Unido a Y)	4(Unido a X)
N1-C2	1.05	1.23	1.03
C2-N3	1.10	1.29	1.00
N3-C4	1.04	0.98	1.22
C4-C5	1.09	1.09	1.28
C5-C6	1.70	1.74	1.50
C6-N1	1.14	1.06	1.28

Tabla 3.6: Órdenes de enlace de Wiberg para el uracilo y los complejos uracilo- Ca^{2+} **1** y **4**.

de energía entre los mínimos **1** y **4** al ir del uracilo al 2-tiouracilo (41 y 83 kJ mol⁻¹, respectivamente), ya que tanto el aumento de basicidad de X como la preferencia del metal por el oxígeno van en la misma dirección. Sin embargo, para el caso del 4-tiouracilo ambos efectos van en direcciones opuestas, aunque la preferencia por asociarse al oxígeno es ligeramente dominante, por lo que el aducto **1** es ligeramente más estable que el **4**.

Tanto por el valor de la densidad electrónica en los BCPs de los enlaces O-Ca y S-Ca, como por el valor positivo que toma la densidad de energía en las regiones correspondientes a los mismos, se pone de manifiesto el carácter esencialmente electrostático de las interacciones correspondientes. Además, el análisis NBO describe estos complejos como la interacción entre el uracilo polarizado o el fragmento tiouracilo y el Ca^{2+} . No obstante, mientras que cuando la interacción se produce con el átomo de oxígeno la carga del metal es +2.0, en el caso del azufre se va a producir un proceso de transferencia de carga desde los pares solitarios del azufre hacia el orbital vacío 4s del metal, confirmando de nuevo la mayor polarizabilidad del azufre con respecto al oxígeno. Como consecuencia la carga neta del metal pasa a ser +1.8. En el análisis de la ELF también se ve reflejado este efecto de polarización, mostrando que se produce un aumento significativo en la población de la cuenca V(O) o V(S) del centro básico donde se produce la unión del Ca^{2+} . Más interesante es señalar que cuando se produce la unión del metal con el grupo tiocarbonilo se localiza una cuenca disináptica V(S,Ca), poniendo de manifiesto que el carácter covalente de esta interacción no es despreciable.

3.1.3.3. Procesos de tautomerización.

A partir del ataque directo del metal a las moléculas de partida sólo se pueden formar los aductos **1**, **4** y **7**, ya que en fase gas sólo deben existir las formas oxo y oxotona para el uracilo y sus tioderivados, separadas de las formas enólicas por altas barreras energéticas. Por ello vemos tanto en la Tabla 3.7 como en las Figuras 3.19 y 3.20 que de todos los tautómeros posibles los tres anteriormente mencionados no son los más estables. Esto significa que la asociación del Ca^{2+} tiene un efecto importante sobre el proceso de tautomerización que conecta las formas oxo-tionas con los tautómeros enol-enetiol. Es decir, el metal estabiliza fuertemente las formas enólicas. Este cambio ya había sido señalado para el uracilo por Russo y colaboradores [38], aunque el tautómero más estable (**2b**) no fue considerado en este estudio.

Las formas enol o enetiol se pueden obtener por una migración 1,3-H desde uno de los grupos NH hacia X o Y, facilitando con ello la interacción bidentada del metal con el N y a su vez con el heteroátomo X o Y, dependiendo del caso. La posibilidad de polarizar dos centros básicos a la vez aumenta la estabilidad de este tipo de compuestos, haciéndose por tanto más estables que los aductos **1**, **4** y **7**. Los aductos con estructura tipo **6** son los menos

estables dado que este tipo de reorganización no es posible. Otro factor que contribuye a la estabilización de las formas enol y enetiol es la aromatización del anillo, esto se ve reflejado claramente en las distancias de enlace cuando pasamos del mínimo **1** al **2b**. En la Figura 3.17 se muestran a modo de ejemplo las geometrías de los mínimos **1** y **2b** para el caso del uracilo, y como podemos observar las distancias de enlace del anillo al pasar de una estructura a otra corroboran la aromatización anteriormente mencionada. Consecuentemente hay un ajuste paralelo de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace y de los órdenes de enlace (ver Figura 3.14).

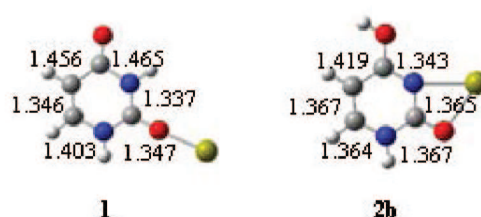


Figura 3.17: Geometrías **1** y **2b** con del uracilo- Ca^{2+} . Las distancias de enlace del anillo están en Å.

Podemos ver en las Figuras 3.19 y 3.20 en todos los casos el aducto **2b** es el mínimo más estable de toda la PES, en el cual el metal está interaccionando simultáneamente con N3 y con Y. El segundo mínimo más estable es el **3b**, donde el Ca^{2+} se encuentra formando un puente entre el N1 e Y. El 2-tiouracilo es una excepción a este comportamiento general ya que los tautómeros **2b** y **5b** están degenerados en energía, en cambio para el 4-tiouracilo tenemos un gap energético más alto entre estos dos tautómeros. Ambos sucesos ratifican de nuevo la preferencia del Ca^{2+} por enlazarse al átomo de oxígeno.

Tautómero	Uracilo	2-Tiouracilo	4-Tiouracilo	2,4-Ditiouracilo
1	91	137	106	147
2a	23	33	13	18
2b	0	0	0	0
3a	30	31	8	5
3b	14	16	4	2
4	50	54	119	117
5a	30	10	58	-
5b	24	0.4	42	17 ^a
6a	118	66	137	131
6b	120	78	174	122
7	-	-	-	126

Tabla 3.7: Energías relativas en kJ mol^{-1} de los distintos tautómeros de los complejos de uracil y tiouracil- Ca^{2+} . ^aPara el 2,4-ditiouracilo la estructura **5a** no es un punto estacionario de la PES ya que siempre converge al aducto **5b**.

Los perfiles de energía asociados con los procesos de tautomerización **1** \rightarrow **2**, **1** \rightarrow **4**, y **4** \rightarrow **5** se muestran en las Figuras 3.19 y 3.20. Al analizar las PES podemos observar que todas las barreras energéticas de los procesos de tautomerización están por debajo del canal de entrada. La principal consecuencia que de aquí se deriva es que, aunque para los sistemas neutros sólo las formas oxo-tiona son detectables en fase gas, para los complejos con Ca^{2+} todos los tautómeros son energéticamente accesibles, siendo además las formas enol-enetiol las más estables.

Como se contempla en las superficies de energía potencial, la interacción directa B-M puede dar lugar a dos mínimos, **1** y **4**, existiendo entre ellos una barrera energética alcanzable. A partir de **1** proponemos un mecanismo de transferencia de hidrógeno 1,3H para llegar al mínimo **2a**, el cual puede sufrir posteriormente un proceso de isomerización consistente en una rotación del H para obtener el mínimo global **2b**. Por otro lado, a partir de **4** y mediante los mismo procesos, es decir, una transferencia 1,3H y una posterior isomerización llegaríamos al mínimo **5b**. Estos procesos de tautomerización son generales para el uracilo y sus tioderivados, exceptuando el 2,4-ditiouracilo, para el cual (ver Figura 3.20 d) además encontramos un mínimo nuevo, **7**, entre **1** y **4**.

Es necesario resaltar el efecto catalítico que produce la asociación del metal sobre el proceso de tautomerización. Las barreras de activación involucradas decrecen notablemente si las comparamos con las correspondientes de los compuestos neutros aislados [33]. Para el 2-tiouracilo, la barrera del proceso de tautomerización **1** \rightarrow **2** decrece un 28 % y la correspondiente al proceso **4** \rightarrow **5** decrece un 39 % con respecto a los procesos equivalentes en los neutros (ver Figura 3.18). Para el 4- y el 2,4-ditiouracilo, la energía de activación involucrada en el proceso **1** \rightarrow **2** decrece un 47 % y un 37 %, respectivamente, y para el proceso **4** \rightarrow **5** se nota una disminución de 39 % y 35 %.

Cabe destacar el efecto importante que la unión metal-ligando produce sobre las formas enólicas. Si tomamos como ejemplo el 2-tiouracilo (ver Figura 3.18) se nota un cambio en el orden de estabilidad entre los mínimos **5a** y **2a**. En el caso del neutro el **5a** es menos estable que el **2a** por 24 kJ mol⁻¹, mientras que en el complejo es más estable por 23 kJ mol⁻¹. Además, si en el neutro **5a** y **2a** se encuentran muy por encima del mínimo global, en los complejos se ven compitiendo como mínimos globales.

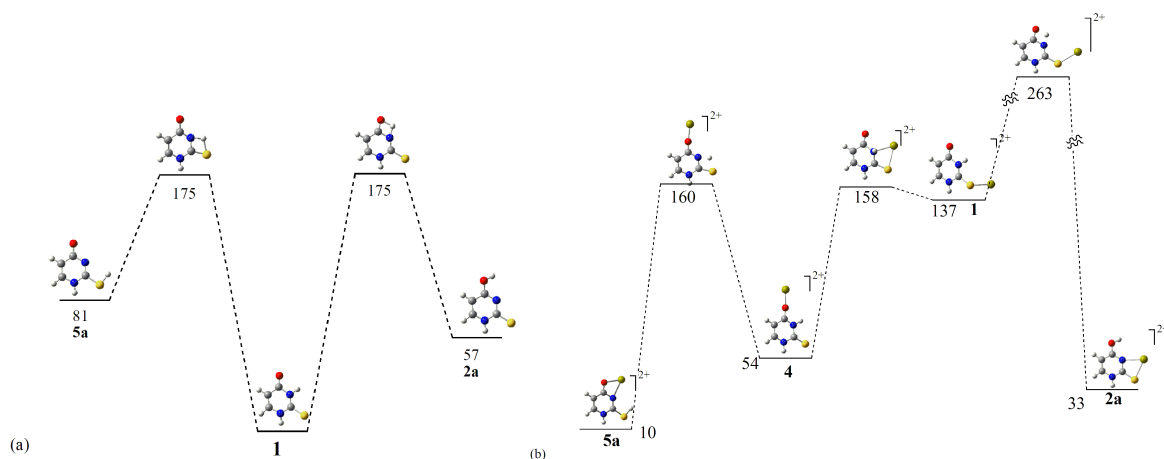
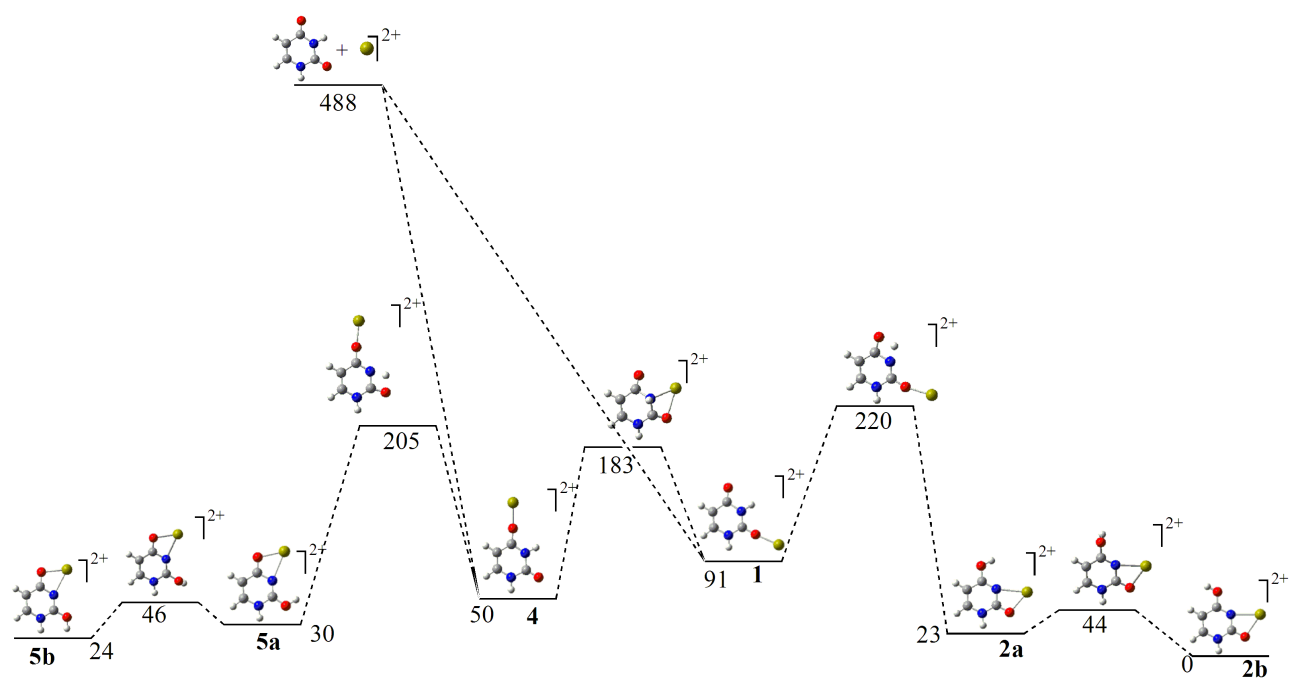
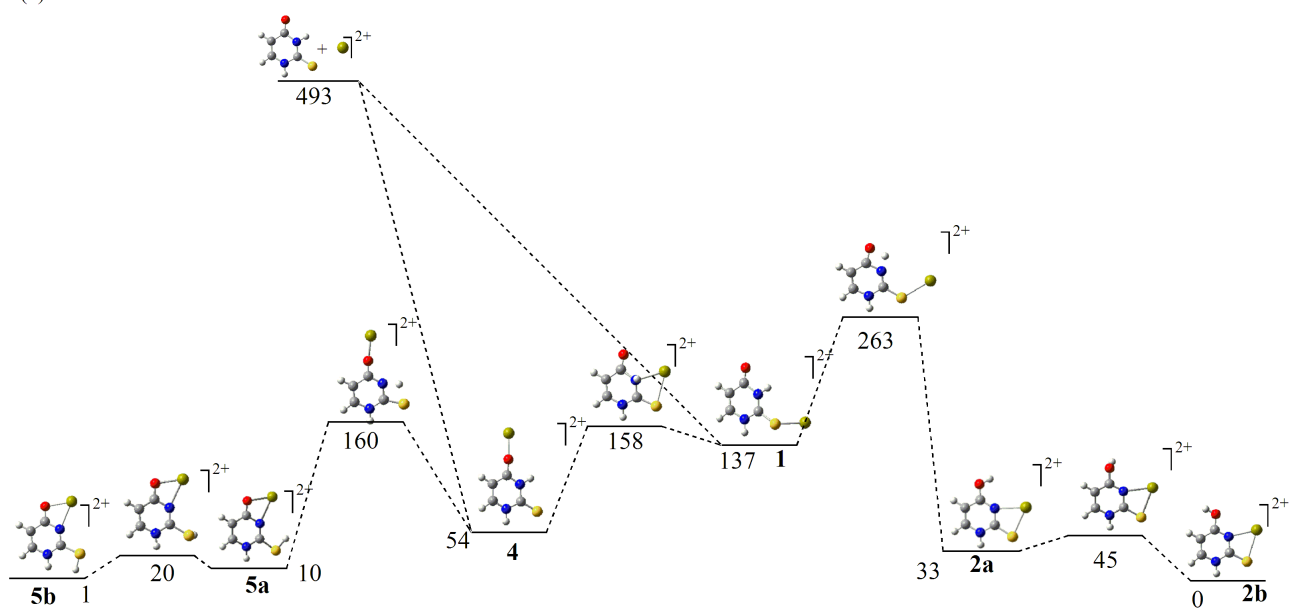


Figura 3.18: Perfiles de energía para los procesos de isomerización de: (a) 2-tiouracilo neutro; (b) 2-tiouracilo- Ca^{2+} . Las energías relativas están en kJ mol⁻¹



(a)



(b)

Figura 3.19: Perfiles de energía para los procesos de isomerización de los complejos de: (a) complejos de uracilo- Ca^{2+} ; (b) complejos de 2-thiouracilo- Ca^{2+} . Las energías relativas están en kJ mol^{-1}

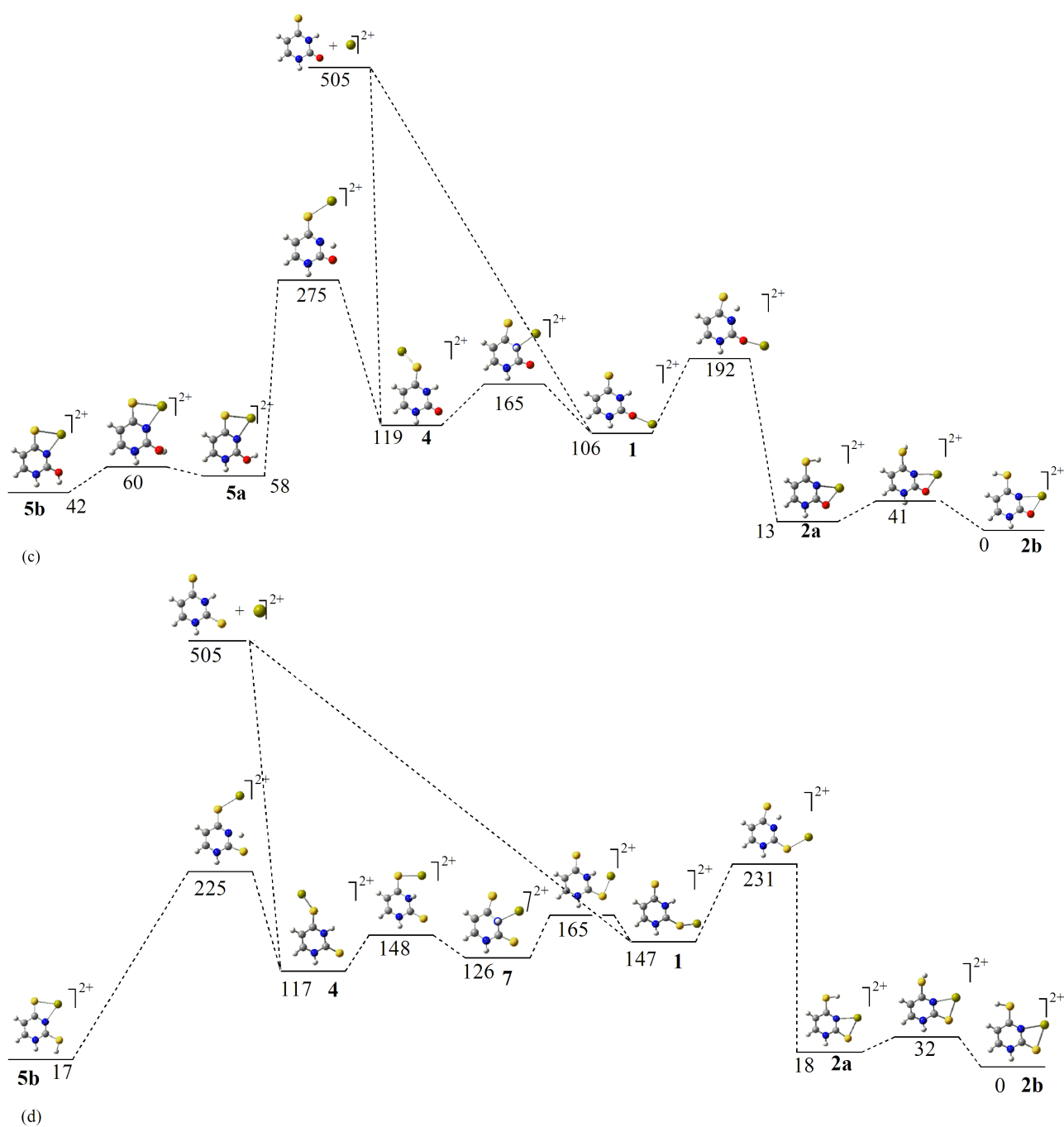


Figura 3.20: Perfiles de energía para los procesos de isomerización de los complejos de: (c) complejos de 4-tiouracilo- Ca^{2+} ; (d) complejos de 2,4-ditiouracilo- Ca^{2+} . Las energías relativas están en kJ mol^{-1}

3.1.3.4. Conclusiones

Del estudio teórico de la interacción entre el uracilo y sus tioderivados con Ca^{2+} en fase gas podemos sacar diversas conclusiones. Para el uracilo y el 2,4-ditiouracilo, donde los sitios básicos son iguales, la interacción del Ca^{2+} se va a producir sobre el heteroátomo en

posición 4(X), debido esencialmente a la deslocalización electrónica que se produce en el anillo cuando el metal se une a X. Para el resto de compuestos donde X e Y no son iguales sino que tenemos dos tipos de centros básicos, grupo carbonilo o tiocarbonilo, la asociación $O-Ca^{2+}$ se encuentra siempre favorecida con respecto al azufre.

El complejo más estable en todos los casos es el **2b**, en el cual el metal se encuentra formando un puente entre Y y el N3. El aumento de estabilidad de este complejo se debe fundamentalmente a dos motivos, por un lado, la estructura de las formas enol-enetiol facilita la interacción del metal con el N3 y su vecino X o Y, polarizando ambos sitios básicos a la vez. Y por otra lado, se produce un aumento muy significativo de la aromaticidad del anillo.

La asociación del Ca^{2+} tiene un claro efecto catalítico sobre el proceso de tautomerización que conecta las formas oxo-tiona con los tautómeros enol-enetiol. De ahí que, aunque los tautómeros enol-enetiol del uracilo y sus tioderivados no se observan en fase gas, los correspondientes complejos con Ca^{2+} sí pueden ser experimentalmente accesibles, ya que las barreras de activación se encuentran por debajo de las energías de enlace del metal.

3.2. Compuestos de Selenio

Esta última sección dentro del capítulo *Resultados* está dedicada al átomo de selenio, dividiéndose en tres grandes bloques. El primero de ellos dedicado a dos estudios preliminares realizados con el fin de tener un primer conocimiento del comportamiento del átomo de selenio al interactuar con diferentes tipos de compuestos, los cianatos y los selenouracilos. Los otros dos bloques están dedicados al estudio de la reactividad de los compuestos de selenio, en el primero estudiamos el proceso de protonación y desprotonación de los selenouracilos, es decir, su acidez y basicidad, y el último bloque está dedicado al estudio completo del sistema Selenourea- Ca^{2+} .

3.2.1. Comportamiento del átomo de selenio en distintos compuestos

3.2.1.1. Enlaces en selenocianatos e isoselenocianatos y sus derivados protonados

Introducción

Aunque en la última década los derivados de selenio han recibido gran atención [39–49], todavía existen muchas cuestiones abiertas acerca de su química y de su comportamiento al enlazarse a distintos compuestos. Debido a ello consideramos muy interesante a la vez que relevante realizar un estudio tanto de los enlaces como de la estabilidad relativa de los selenocianatos e isoselenocianatos sustituidos con un grupo metilo y con los halógenos F, Cl y Br.

El grupo selenocianato, $SeCN$, así como los correspondientes análogos de azufre, pueden comportarse como bases de selenio o de nitrógeno. En el grupo tiocianato [50, 51], ambos modos de coordinación han sido estudiados cuando el sustituyente es un grupo alquilo [52–55]. De hecho, los isoselenocianatos sustituidos con un grupo alquilo se usan habitualmente en síntesis orgánica [56, 57], y muchos de sus derivados han sido caracterizados espectroscópicamente. Sin embargo, cuando el sustituyente es un halógeno sólo hay información experimental en el caso en el que se une al selenio [58, 59] o al azufre [60–63], pero no hay estudios

experimentales para el caso en el que el halógeno se une al nitrógeno. De ahí la importancia de nuestro estudio. Para completar este trabajo realizamos un estudio del efecto que la protonación tiene sobre la estructura y reactividad de estos sistemas, así como en las estabildades relativas de los selenocianatos con respecto a los isoselenocianatos.

Para optimizar las geometrías incluidas en este estudio hemos recurrido al funcional B3LYP [8, 9] dentro de la aproximación de la teoría del funcional de la densidad con una base 6-31+G(d,p), este método ya fue usado satisfactoriamente en diversos estudios de compuestos que contenían selenio [37, 64, 65]. Con el fin de obtener unos valores de energía más precisos realizamos cálculos únicos con un conjunto de base más grande 6-311+G(3df,2p).

En este estudio de nuevo acudimos a la aproximación topológica [31] de la función de localización electrónica (ELF) [3] para realizar el análisis y caracterización de los enlaces. Para complementar y comparar los resultados obtenidos con la ELF nos servimos de la teoría de átomos en moléculas (AIM) [2] y de la evaluación de los órdenes de enlace de Wiberg [66] enmarcados en la aproximación de los orbitales naturales de enlace (NBO) [1].

En el artículo IV del Apéndice se recogen todos los detalles de este estudio.

Estabilidad relativa y protonación

Las geometrías optimizadas de los distintos compuestos de este estudio y de las especies protonadas más estables se muestran en la Figura 3.21. Aunque todos los procesos de protonación posibles se han tenido en cuenta, es decir en el halógeno, selenio y nitrógeno, tanto para selenocianatos como para isoselenocianatos, la protonación en el átomo de nitrógeno es mucho más favorable que el resto, por lo que sólo nos hemos centrado en las especies protonadas en el nitrógeno.

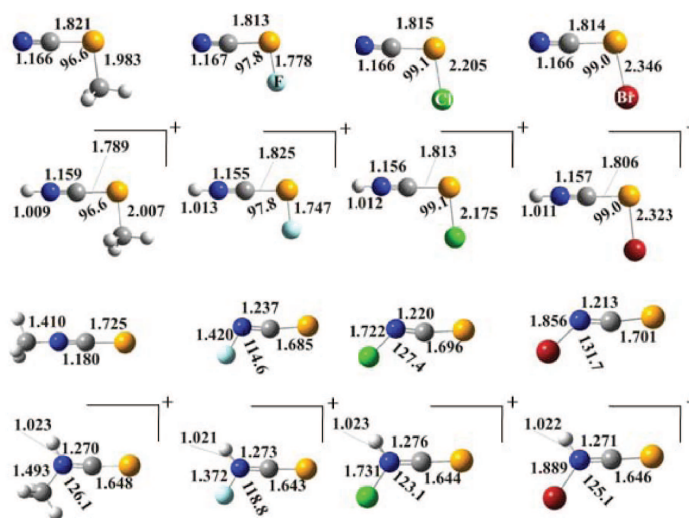


Figura 3.21: Geometrías optimizadas a nivel B3LYP/6-311+G(d,p) de los selenocianatos e isoselenocianatos y de las especies N-protonadas. Las distancias de enlace están en Å y los ángulos en grados.

En la Tabla 3.8 incluimos la afinidad protónica y la basicidad en fase gas de la reacción 3.1, así como la estabilidad relativa de los isoselenocianatos con respecto a sus análogos selenocianatos.



Compuesto	PA	GB	$\Delta\Delta G(\text{neutros})$	$\Delta\Delta G(\text{protonados})$
NCS _e F	746	715	0.0	0
FNC _e Se	751	720	174	169
NCS _e Cl	766	735	0	0
CINC _e Se	757	726	100	110
NCS _e Br	776	744	0	0
BrNC _e Se	765	734	92	102
NCS _e Me	814	783	0	0
MeNC _e Se	792	759	-23	1

Tabla 3.8: Afinidades protónicas (PA, kJ mol⁻¹), basicidades en fase gas (GB, kJ mol⁻¹) y energías libres relativas ($\Delta\Delta G$, kJ mol⁻¹).

Lo primero que nos llama la atención es que sistemáticamente los selenocianatos halogenados son más estables que los correspondientes isómeros isoselenocianatos. Este hecho ya se había encontrado para los correspondientes tioderivados [59, 63]. Sin embargo, encontramos la tendencia opuesta para el caso de los metil derivados, donde vemos que el isoselenocianato metilado es 23 kJ mol⁻¹ más estable que el isómero correspondiente. También observamos que el gap de estabilidades disminuye según bajamos en el grupo de los halógenos, es decir, F > Cl > Br.

El mismo comportamiento se observa para las especies protonadas, excepto el caso de los metil derivados, en el cual ambas formas protonadas están prácticamente degeneradas. También podemos destacar que el gap de estabilidades para los derivados halogenados neutros es similar a los protonados, por lo que ambos derivados, selenocianatos e isoselenocianatos, muestran afinidades protónicas y basicidades en fase gas semejantes.

Análisis estructural de los compuestos neutros

Con el fin de indagar en el origen de la tendencia de estabilidades, llevamos a cabo un análisis de los enlaces, centrándonos en las similitudes y diferencias existentes entre ambas familias de compuestos. El análisis lo hemos realizado mediante la aproximación de la función de localización electrónica (ELF) [3, 31], ésta nos proporciona, entre otras cosas, las poblaciones de las cuencas de valencia para los selenocianatos e isoselenocianatos que se presentan en la Tabla 3.9.

Los enlaces involucrados en la subunidad CNSe, en ambas familias de compuestos, pueden ser descritos en términos de la superposición de las cuatro estructuras resonantes que se presentan en la Figura 3.22.

Los valores mostrados en la Tabla 3.9 indican que para los selenocianatos el valor de las poblaciones en las cuencas V(C,N) y V(Se,C), correspondientes a los enlaces CN y CSe, varían muy poco, es decir, no dependen del sustituyente. Además el valor de la población de la cuenca V(C,N) refleja una importante contribución de la estructura mesomérica **c**. La población de la cuenca V(Se,C) indica que la contribución de la forma mesomérica **a** no es despreciable, aunque no es tan significativa como la **c**. En acuerdo con esta descripción, el peso de estas formas mesoméricas estimado por medio de la aproximación NRT se encuentra alrededor del 87 % para la forma **c** y del 11 % para la forma **a**, con una insignificante

CNSeX						
X	V(Se)	V(Se,X)	V(Se,C)	V(C,N)	V(N)	V(X)
F	2x2.35	-	2.19	2x2.16	3.24	2x3.79
Cl	2x2.38	0.90	2.16	2x2.17	3.25	2x3.33
Br	2x2.42	0.92	2.17	2x2.16	3.26	2x3.44
CH3	2x2.40	1.43	2.15	2x2.30	3.29	-
XCNSe						
X	V(Se)	V(N,X)	V(Se,C)	V(C,N)	V(N)	V(X)
F	2x2.69	0.51	1.60 1.51	2x1.56	3.12	2x3.43
Cl	2x2.77	0.98	1.50 1.56	2x1.58	2.98	2x3.21
Br	2x2.79	0.92	1.35 1.64	2x1.60	3.0	2x3.33
CH3	5.87	1.82	2.89	3x1.85	-	-

Tabla 3.9: Poblaciones de las cuencas proporcionadas por la ELF para selenocianatos e isoselenocianatos.

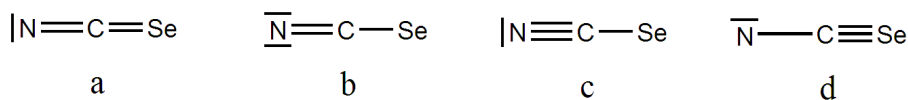


Figura 3.22: Formas resonantes correspondientes a la subunidad CNSe para los selenocianatos e isoselenocianatos.

contribución de la forma **b**. Sin embargo, la población de la cuenca V(N) que nos proporciona la ELF requiere que el peso de las estructuras formalmente iónicas, como la **b**, sea superior al 50 %. Lo cual se puede explicar sabiendo que las estructuras resonantes son del tipo Coulson-Fisher (MIRAR REF.) y están polarizadas y, por tanto, implícitamente tienen en cuenta el componente iónico. De acuerdo con las poblaciones de la ELF, los pesos de estas formas mesoméricas son prácticamente independientes del sustituyente, así como los órdenes de enlace de Wiberg, que para el enlace CN tiene un valor invariante de 2.81 y para el enlace CSe de 1.12.

Como era de esperar, observamos que en los derivados halogenados de los selenocianatos el carácter iónico del enlace Se-X (X=F, Cl, Br) disminuye con la electronegatividad del halógeno, como así ratifica el valor de la población de las cuencas V(Se,X). De acuerdo con esto, los órdenes de enlace de Wiberg para estos enlaces aumenta ligeramente según vamos del F al Br (0.73, 0.95, 0.98), mientras que la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace (BCPs) decrece (ver Figura 3.23), como consecuencia del tamaño del sustituyente. Tenemos el mismo comportamiento en los índices de deslocalización (0.96, 1.16, 1.22). La constancia a lo largo de la serie de las características de los enlaces CN y CSe se refleja también en los valores de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace (BCPs), en el caso del enlace CSe varía desde 0.173 hasta 0.171 u.a., mientras que para el caso del enlace CN se mantiene constante (ver Figura 3.23). Para estos enlaces el índice de deslocalización se mantiene coherentemente casi invariante.

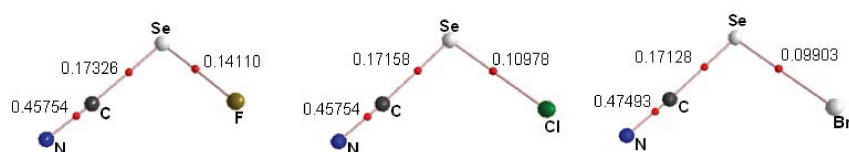


Figura 3.23: Grafos moleculares de los derivados halogenados de los selenocianatos. Se han incluido los puntos críticos de enlace en rojo. Las densidades electrónicas en los puntos críticos de enlace (BCPs) están en a.u.

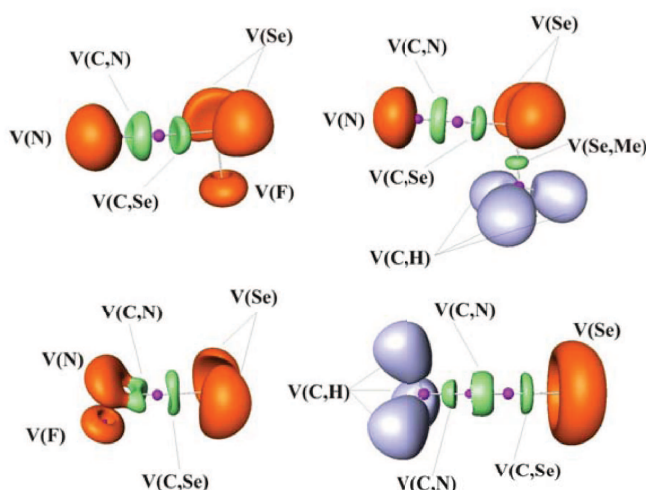


Figura 3.24: Representación tridimensional de la ELF para F y Me derivados de los selenocianatos e isoselenocianatos para un valor de ELF=0.8. Los lóbulos azules corresponden a las cuencas $V(C,H)$, los naranjas a las cuencas $V(N)$, $V(Se)$ y $V(F)$ asociadas a los pares solitarios de N, Se y F. Y los lóbulos verdes se corresponden con las cuencas $V(C,Se)$ y $V(C,N)$.

Cuando pasamos de los selenocianatos a los isoselenocianatos encontramos diferencias significativas. El primer cambio importante afecta al enlace CSe, para el cual se localizan dos cuencas disínticas conectadas con una población de más de $1 e^-$ mayor que para sus isómeros selenocianatos, poniendo de manifiesto el carácter de doble enlace $C=Se$ (ver Figura 3.24). Además, encontramos un índice de deslocalización cercano a 2.0 para este enlace, reforzando por tanto esta interpretación. También podemos observar que la población de la cuenca disíntica $V(C,N)$, así como el índice de deslocalización CN decrece. Ambos cambios apuntan a una participación muy significativa de la forma resonante **a**, y por tanto a un paralelo decrecimiento de la participación de la forma **c**. El análisis NRT llevado a cabo muestra que al pasar de los selenocianatos a sus isómeros isoselenocianatos el peso de la forma **a** pasa de un 11 % a un 61 % para el F, y a un 52 % para el Cl y Br. Y consecuentemente, el peso de la forma **c** disminuye, pasando de un 87 % a un 37 % para el F, y a un 46 % para el caso de los Cl y Br derivados.

Todos los cambios propuestos en el análisis de los enlaces se reflejan también en la densidad electrónica de los puntos críticos de enlace (BCPs). De hecho, la densidad electrónica del punto crítico de enlace del CN decrece en 0.046 u.a. al pasar de los selenocianatos a los isoselenocianatos. Además, la densidad electrónica en punto crítico correspondiente al enlace CSe aumenta en 0.025 a.u. en los isoselenocianatos.

También se producen cambios en los enlaces para el caso de los metil derivados. Mientras que para los derivados halogenados la forma resonante **a** es la dominante, para los derivados metilados la forma **c** sigue pesando más, si bien su participación es similar (56 % y 43 %, respectivamente). Además, la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace corrobora este resultado, ya que decrece 0.05 u.a. en el BCP correspondiente al enlace CN, mientras que aumenta en 0.03 u.a. en el BCP del enlace CSe.

Para terminar la discusión acerca de las estructuras de los compuestos neutros destacamos el hecho de la unión XNCSe, siendo X=CH₃, es lineal, mientras que para los derivados halogenados el ángulo $X\hat{N}C$ varía desde 114.6° hasta 131.7°. Lo cual se puede explicar atendiendo de nuevo a la forma resonante predominante. En los isoselenocianatos halogenados la forma **a** tiene mayor peso que el resto, en ésta el átomo de N tiene una hibridación sp² que propicia que el metal se acerque formando un cierto ángulo con el cianato. Mientras que en el caso del metilo la forma resonante que predomina es la **c**, en la que el N tiene una hibridación sp, por lo que la unión se produce en la dirección del orbital vacío del nitrógeno, es decir, lineal.

Análisis estructural de los compuestos protonados

Una vez realizado el análisis de los compuestos neutros vamos a exponer los resultados obtenidos para los compuestos N-protonados. En primer lugar mostramos en la Tabla 3.11 las poblaciones de las cuencas de valencia de los selenocianatos e isoselenocianatos protonados en el nitrógeno, de nuevo obtenidas mediante la ELF.

CNSeX							
X	V(Se)	V(Se,X)	V(Se,C)	V(C,N)	V(N)	V(N,H)	V(X)
F	2x2.26	-	2.52	2.81 2.25	-	2.37	2x3.77
Cl	2x2.32	0.94	2.53	2.35 2.74	-	2.36	2x3.28
Br	2x2.33	0.99	2.54	2.29 2.82	-	2.35	6.76
CH3	2x2.30	1.35	2.59	2.15 2.98	-	2.33	-
XCNSe							
X	V(Se)	V(N,X)	V(Se,C)	V(C,N)	V(N)	V(N,H)	V(X)
F	2x2.37	0.66	1.81 1.88	1.33 1.33	0.76 0.76	2.09	2x2.22 2.25
Cl	2x2.42	1.12	1.78 1.87	1.30 1.30	0.77 0.77	2.06	2x2.63 2x0.53
Br	2x2.44	1.12	1.73 1.87	1.32 1.32	0.80 0.80	2.02	2x2.02 2.54
CH3	2x2.47	1.63	1.76 1.81	1.36 1.36	0.59 0.59	2.04	-

Tabla 3.10: Poblaciones de las cuencas proporcionadas por la ELF para selenocianatos e isoselenocianatos protonados en el nitrógeno.

La N-protonación está favorecida frente a la X- o Se-protonación. Se puede entender fácilmente atendiendo al principio del "menor cambio topológico" [67], el cual propone que la protonación ocurrirá siempre en la cuenca más poblada, siempre que el número de cuencas restantes permanezca constante. Además, un hecho muy interesante que vale la pena destacar es la existencia de una correlación lineal entre la afinidad protónica y la población

de la cuenca $V(N)$, lo cual está directamente relacionado con el proceso de protonación (ver Figura 3.25). Sin embargo, para los derivados isoselenocianatos no encontramos la misma correlación porque el número de cuencas no permanece constante. Es también evidente que la N-protonación desencadena una cierta reorganización de la densidad electrónica, haciendo que la forma resonante **a** tenga una mayor participación, lo que lleva a un aumento de la población de la cuenca $V(C,Se)$. De hecho, el peso de esta forma, de acuerdo con la aproximación NRT, se ve incrementado en un 16 %, y el orden de enlace de CSe toma un valor de 1.21. Para el caso de los isoselenocianatos el refuerzo que se produce del enlace CSe tras la N-protonación no es tan grande como el observado para sus análogos. Esto se ve reflejado en el incremento tanto de la población de la cuenca $V(C,Se)$ de $3.1 e^-$ a $3.7 e^-$, en promedio, como de la densidad electrónica en el punto crítico, desde 0.19 hasta 0.21 u.a. Y por tanto, también se produce un aumento en el orden de enlace de Wiberg, el cual toma un valor cercano a 2.0 para las especies neutras, y alrededor de 2.4 para las especies N-protonadas. Simultáneamente, el enlace CN pierde parte de su carácter de doble enlace, teniendo un orden de enlace de sólo 1.48. El incremento de la población de la cuenca $V(C,Se)$, así como del orden del enlace del CSe , lleva asociado una significativa participación de la forma mesomérica **d**, lo cual se confirma con el análisis mediante la aproximación NRT, que muestra que el peso de esta forma es del 52 %, siendo la segunda forma dominante la **a** con un peso del 43 %.

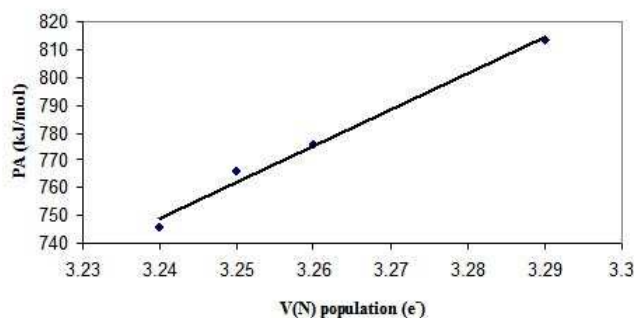


Figura 3.25: Correlación lineal entre la afinidad protónica calculada (PA) y la población de la cuenca $V(N)$ para los derivados selenocianatos.

Relación entre estabilidad y enlace

Después del análisis exhaustivo y caracterización completa de los enlaces todavía nos queda por responder, ¿porqué los selenocianatos halogenados son, en general, más estables que sus análogos isoselenocianatos, mientras que para los metil derivados es al contrario?

Como ya hemos expuesto, las características de los enlaces CN y CSe dentro de cada familia de isómeros es prácticamente constante cuando los halógenos son los sustituyentes, pero difieren significativamente cuando el sustituyente es el grupo metilo. Una de las diferencias que más llama la atención es que cuando pasamos de los selenocianatos a los isoselenocianatos, la unión CN se vuelve mucho más débil para el caso de los derivados halogenados, no siendo tan significativo el debilitamiento para los derivados metilados. De hecho, la ELF de los metil-isoselenocianatos (ver Figura 3.24) muestra claramente una simetría cilíndrica de la cuenca CN , compatible con un carácter de triple enlace, mientras que para el caso de los F derivados tenemos dos cuencas conectadas, que corresponden con un carácter de doble enlace. Debemos tener en cuenta otra importante diferencia que concierne a los

enlaces Se-X y N-X. Como se muestra en la Figura 3.24, el enlace Se-Me tiene un marcado carácter covalente, mientras que el enlace Se-X, siendo X un halógeno, es de naturaleza electrostática, como así lo demuestra la ausencia de cuenca en la región Se-X. La gran polarizabilidad del átomo de selenio hace que esta última interacción sea muy fuerte. La consecuencia más importante es que los enlaces Se-X (X=F, Cl, Br) son mucho más fuertes que el enlace Se-Me. De hecho, la energía de disociación calculada para el enlace Se-F es 59 kJ mol^{-1} mayor que la energía de disociación del enlace Se-Me. Por otro lado, el enlace N-Me en los iso-derivados es considerablemente más fuerte que el enlace N-X (X=F, Cl, Br), como así lo ilustran las poblaciones de las cuencas correspondientes $V(N,X)$. Este resultado era de esperar si uno tiene en cuenta que el enlace N-X involucra a dos átomos muy electronegativos, por lo que la densidad se acumula preferentemente en las inmediaciones de ambos átomos y no en la región internuclear [68], tal y como ocurre en la molécula de F_2 . Además, la energía de disociación en los derivados de los isoselenocianatos corrobora este hecho. Por ejemplo, la energía de disociación del enlace N-Me es 149 kJ mol^{-1} mayor que la correspondiente al enlace N-F.

Conclusiones

Una vez expuestos los resultados obtenidos del análisis realizado de los enlaces en los selenocianatos e isoselenocianatos en términos de las aproximaciones ELF, AIM y NBO, podemos decir que existen tres factores que explican porqué los primeros compuestos son más estables que los últimos cuando los sustituyentes son halógenos, mientras que para los sustituyentes alquilo es al contrario: i) los enlaces Se-X (X=F, Cl, Br) son mucho más fuertes que el enlace Se-Me; ii) los enlaces N-X (X=F, Cl, Br) son más débiles que los enlaces N-Me; iii) cuando pasamos de los selenocianatos a los isoselenocianatos, cuando el sustituyente es un halógeno, se produce un debilitamiento del enlace CN, pasando a ser esencialmente un doble enlace, mientras que cuando el sustituyente es el grupo metilo el enlace CN conserva su carácter de triple enlace.

El mismo comportamiento se observa para las especies N-protonadas. Y además, las diferencias halladas son similares a las obtenidas para los compuestos neutros, con la única excepción de los metil derivados. La consecuencia directa es, por supuesto, que los selenocianatos e isoselenocianatos muestran basicidades similares en fase gas. Sólo para los metil derivados los primeros son 21 kJ mol^{-1} más básicos que los últimos. Ambos tipos de isómeros se comportan como bases de nitrógeno en fase gas.

3.2.1.2. Procesos de tautomerización de los selenouracilos y efectos de la hidratación en los mismos.

Introducción

Una de las más importantes características del uracilo y sus tio- y seleno-derivados es que pueden existir en diversas formas tauoméricas, las cuales parecen intervenir en la duplicación del DNA [69, 70]. Por tanto, el proceso de tautomerización del uracilo y de sus tioderivados se encuentra completamente descrito [33, 71–74], sin embargo no ocurre lo mismo para los selenouracilos.

Por ello, el propósito de este estudio es proponer una aproximación razonable de las estabildades relativas así como de las barreras de activación que conectan los distintos

tautómeros. La sustitución del átomo de oxígeno o azufre por uno de mayor tamaño y más polarizable debería alterar los patrones estructurales de los ácidos nucleicos, así como sus estabildades relativas [45, 75–79]. Cada cambio geométrico y energético juega un papel crucial en la conformación de los ácidos nucleicos. De ahí que, un mejor conocimiento de la estructura y estabilidad relativa de los diferentes tautómeros de los tres selenouracilos, constituya uno de los primeros pasos en el entendimiento de las razones del distinto papel biológico del uracilo, tiouracilo y selenouracilo.

Se encuentra documentado el hecho de que un número reducido de moléculas de agua catalizan este tipo de procesos de tautomerización [80–87]. Por lo tanto nuestro segundo propósito es investigar el efecto específico de la solvatación por una y dos moléculas de agua en presencia y ausencia del solvente sobre nuestros compuestos. Es interesante estudiar cómo afectaría a la estabilidad relativa de los tautómeros más estables, así como a las barreras energéticas que los conectan.

Para llevar a cabo este trabajo nos servimos de la teoría del funcional de la densidad (DFT), optimizando todas las geometrías con el funcional híbrido B3LYP [8, 9]. Esta aproximación nos proporciona unas estructuras muy razonables para gran variedad de compuestos, en particular se ha probado que da excelentes resultados en el estudio de los procesos de tautomerización en compuestos similares a los nuestros [33, 88–90]. El conjunto de base elegido para todos los cálculos es la 6-31G(d,p). Las frecuencias vibracionales de todos los puntos estacionarios de la superficie de energía potencial han sido calculadas al mismo nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p), así como las correcciones de la energía del punto cero (ZPE). Pero, con el fin de obtener una mayor precisión en el valor de las energías finales de nuestros mínimos locales realizamos para cada uno de ellos un cálculo único a nivel B3LYP con un conjunto de base extendida 6-311+G(3df,2p).

Las teorías de análisis de población AIM y NBO nos proporcionan los datos suficientes para llevar a cabo el análisis de las características de los enlaces de nuestros compuestos.

Los efectos de la hidratación se han estudiado para los tres tautómeros más estables de cada selenoderivado y también para los estados de transición que los conectan. El efecto específico de la hidratación se ha tenido en cuenta considerando los complejos hidratados con una o dos moléculas de agua. El efecto del solvente se ha considerado introduciendo los complejos hidratados en la cavidad del solvente mediante un modelo continuo polarizado (PCM) que se encuentra implementado en el programa Gaussian-03 [91].

En el artículo V del Apéndice se recogen todos los detalles de este estudio.

Análisis estructural

Los diferentes tautómeros (I–VI) de los selenouracilos estudiados se muestran en la Figura 3.26. Hemos designado con las letras X e Y los heteroátomos unidos a los C4 y C2, respectivamente. Tenemos varios conformeros, dos para los tautómeros II, III, IV, y V, y cuatro para el tautómero VI. Por lo que tenemos 13 estructuras diferentes para cada uno de los tres seleno derivados, es decir 39 geometrías en total.

De todas las posibles estructuras la forma I es la más estable en los tres casos, algo que también se ha encontrado en los estudios del uracilo y sus tioderivados. De ahí que en el estudio y caracterización de los enlaces sólo nos centremos en la oxo-selenona (I). En los tres derivados los enlaces del anillo son similares, aunque los enlaces N1-C2 y C2-N3 son más largos para el caso del 4-selenouracilo (Figura 3.27). En este selenoderivado se produce un aumento de electronegatividad en el C2 debido a que está enlazado a un átomo de oxígeno.

Esto se refleja en el menor valor de la densidad de los puntos críticos correspondientes a los enlaces N1-C2 y C2-N3 para el caso del 4-selenouracil (ver Figura 3.28). Otra característica importante a destacar es que el enlace N1-H es sistemáticamente más corto que el N3-H (ver Figura 3.27), lo cual es consistente con el valor que obtenemos de la densidad de carga en los puntos críticos correspondientes (ver Figura 3.28). Y por último en relación a las características estructurales más importantes podemos destacar el hecho de que el enlace C=Y (Y=O, Se) es más largo que el enlace C=X (X=O, Se), lo cual se puede explicar en términos de la regla denominada BAR (bond-activation reinforcement) [92].

Procesos de tautomerización

Las superficies de energía potencial asociadas al proceso de tautomerización de 2-, 4-, y 2,4-selenouracilos se muestran en la Figura ???. Las energías relativas de todos los tautómeros, después de incluir la corrección de la ZPE se han incluido en la Tabla 3.11.

Tautómero	2-selenouracilo	4-selenouracilo	2,4-diselenouracilo
I	0.0	0.0	0.0
IIa	11.7	11.4	11.3
IIb	17.9	12.0	11.9
IIIa	22.9	16.0	16.1
IIIb	20.8	16.2	16.3
IVa	9.5	17.2	8.4
IVb	9.3	10.4	8.0
Va	17.5	19.1	17.6
Vb	18.1	28.1	18.2
VIa	9.6	12.3	10.4
VIb	14.0	12.1	8.1
VIc	9.5	11.8	7.9
VIId	13.9	12.4	8.1

Tabla 3.11: Energías relativas en kcal mol⁻¹ del 2-, 4-, y 2,4-selenouracilos.

Observamos en las PES que el mínimo global es la forma **I**, al igual que pasaba para el uracilo y los tiouracilos [33]. Además, podemos darnos cuenta de que las barreras energéticas existentes entre la oxo-selenona (**I**) y el resto de tautómeros son muy altas, por lo que podemos concluir que en fase gas sólo vamos a encontrar esta forma.

Al igual que para el uracilo y sus tioderivados, las estructuras enol-selenol (**VIa** y **VIc**) se encuentran siempre entre los tautómeros más estables, lo cual se puede explicar por la tendencia que tiene el anillo pirimidínico a adoptar estructuras aromáticas. Sin embargo, vemos que en los tres selenouracilos el conformero **IVb** es igual o incluso más estable que los tautómeros **VIa** y **VIc**. También podemos señalar que el tautómero **IVb** es siempre más estable que el **Va**. Es decir, la migración del hidrógeno desde el N1 hacia el heteroátomo Y es un proceso más favorable que el movimiento del hidrógeno del N3, entre 8 y 10 kcal mol⁻¹ más estable. La menor estabilidad del tautómero **Va** se puede entender teniendo en cuenta que, la interacción no enlazante que se produce entre la carga positiva del átomo de hidrógeno unido al N3 y la carga negativa del heteroátomo X tanto en el tautómero **I** como en el **IVb**, en el tautómero **Va** es reemplazada por una interacción repulsiva entre el par solitario del N3 y los pares solitarios del heteroátomo X. Además, podemos ver que la barrera energética entre **I** y **IVb** es entre 5 y 7 kcal mol⁻¹ más baja que la que une las formas **I** y **Va** (ver Figuras 3.29 y 3.30).

En las PES de los tres selenouracilos el tautómero **IIa** es más estable que el **IIIa**. En

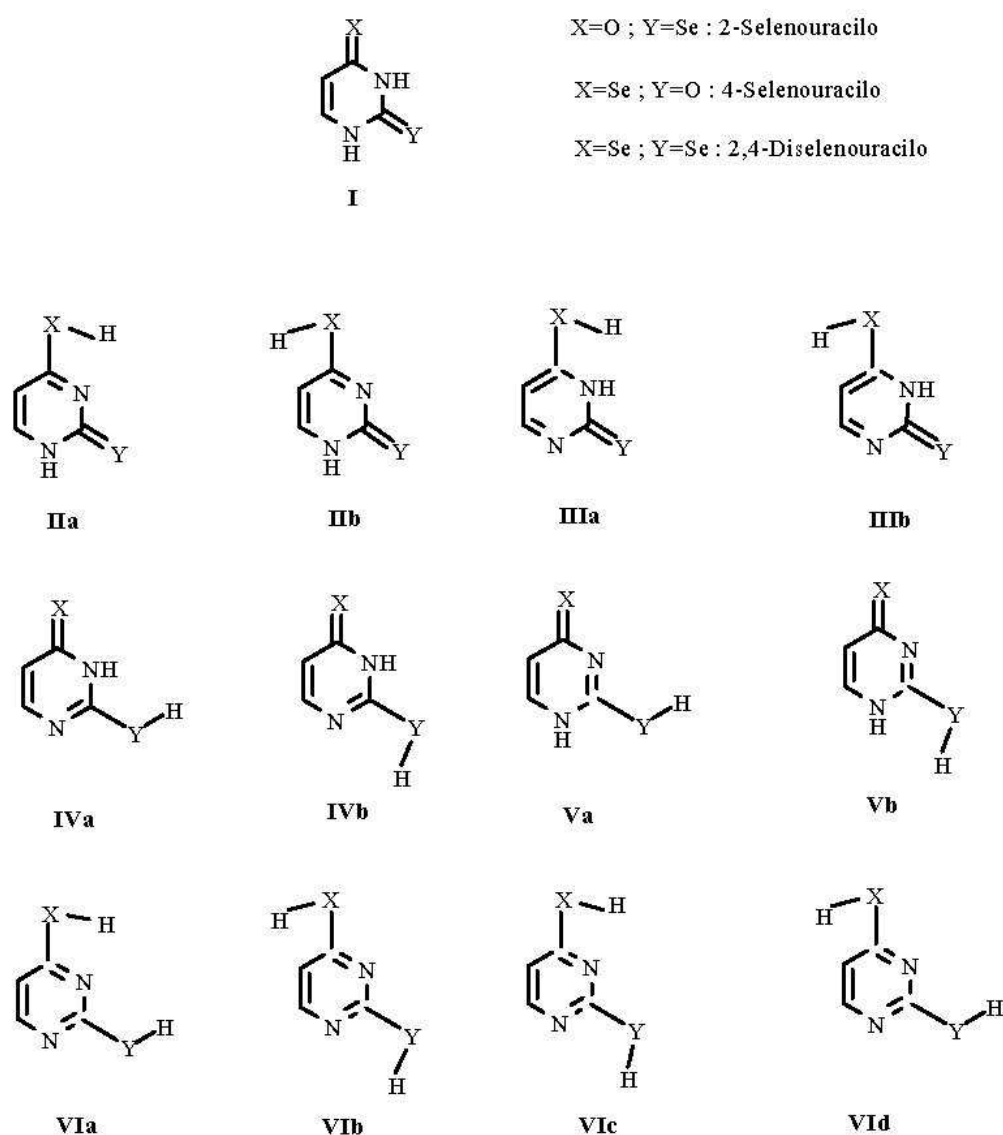
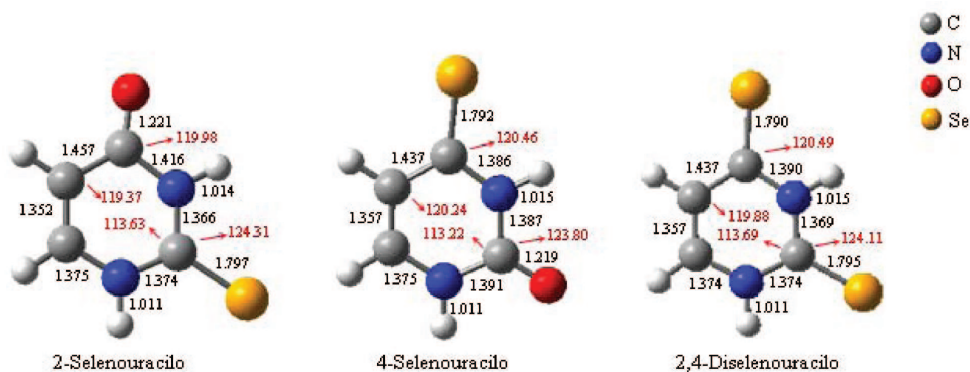


Figura 3.26: Esquema de los distintos tautómeros de los selenouracilos.

el primer caso existe una interacción no enlazante que estabiliza el confórmero entre el hidrógeno unido al heteroátomo X y el N3, y sin embargo en el caso del confórmero **IIIa** tenemos una repulsión entre el hidrógeno unido a X y el átomo de hidrógeno unido al N3. Lo mismo ocurre entre los confórmeros **IVa** y **IVb**, siendo por tanto éste último más estable, siendo la diferencia entre ambos más acusada para el caso del 4-selenouracilo (ver Figura 3.29 b).

Aunque los tres perfiles de energía son muy similares, existen sutiles diferencias entre



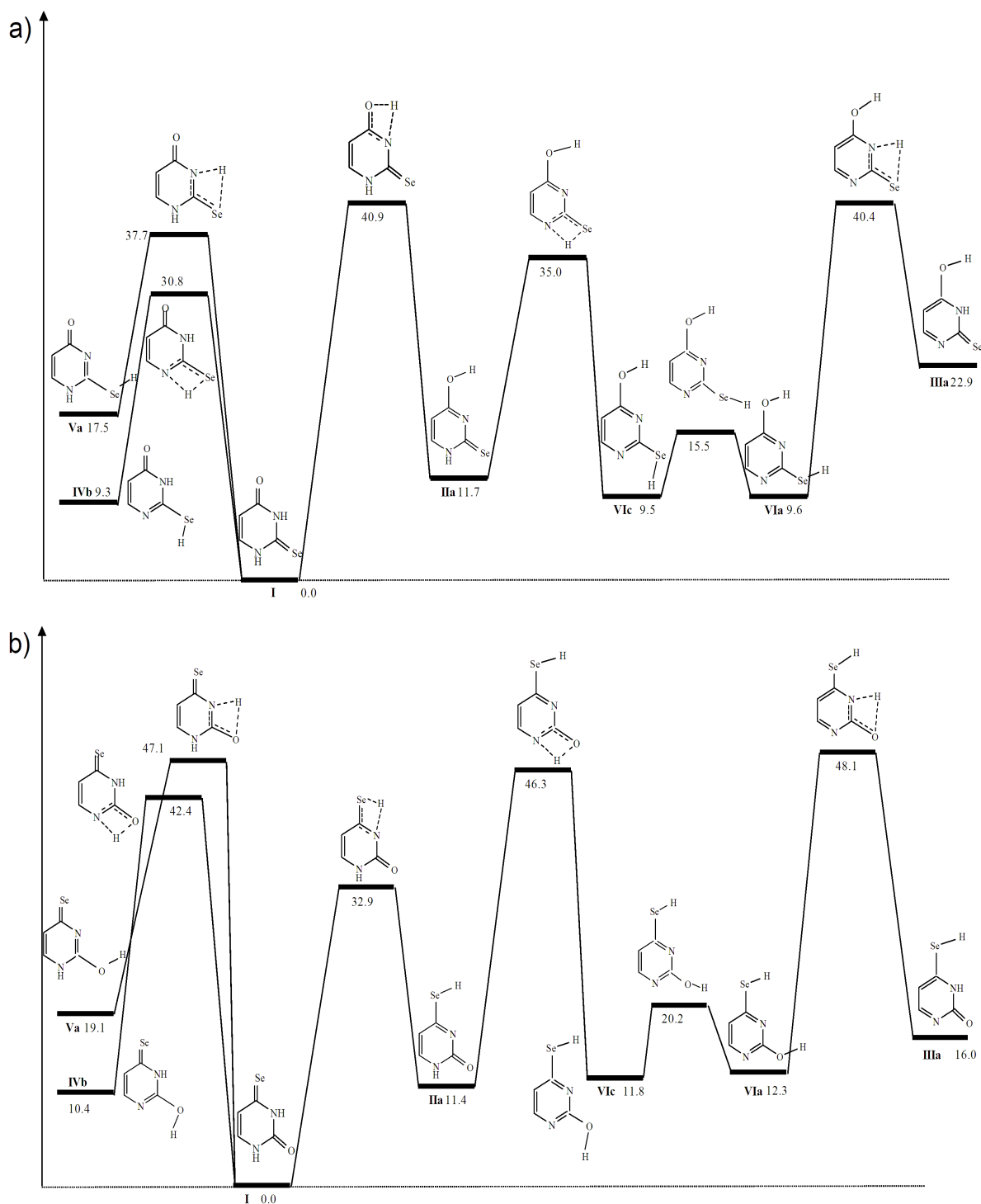


Figura 3.29: Perfiles de energía para los procesos de tautomerización de: (a) 2-selenouracilo; (b) 4-selenouracilo. Las energías relativas están en kcal mol^{-1} .

ambas barreras son muy similares, ya que en ambos casos el grupo $\text{C}=\text{Se}$ pasa a $\text{C}-\text{SeH}$ (ver Figura 3.30 c). El mismo argumento explica porqué las barreras de tautomerización **IIa-VIc**

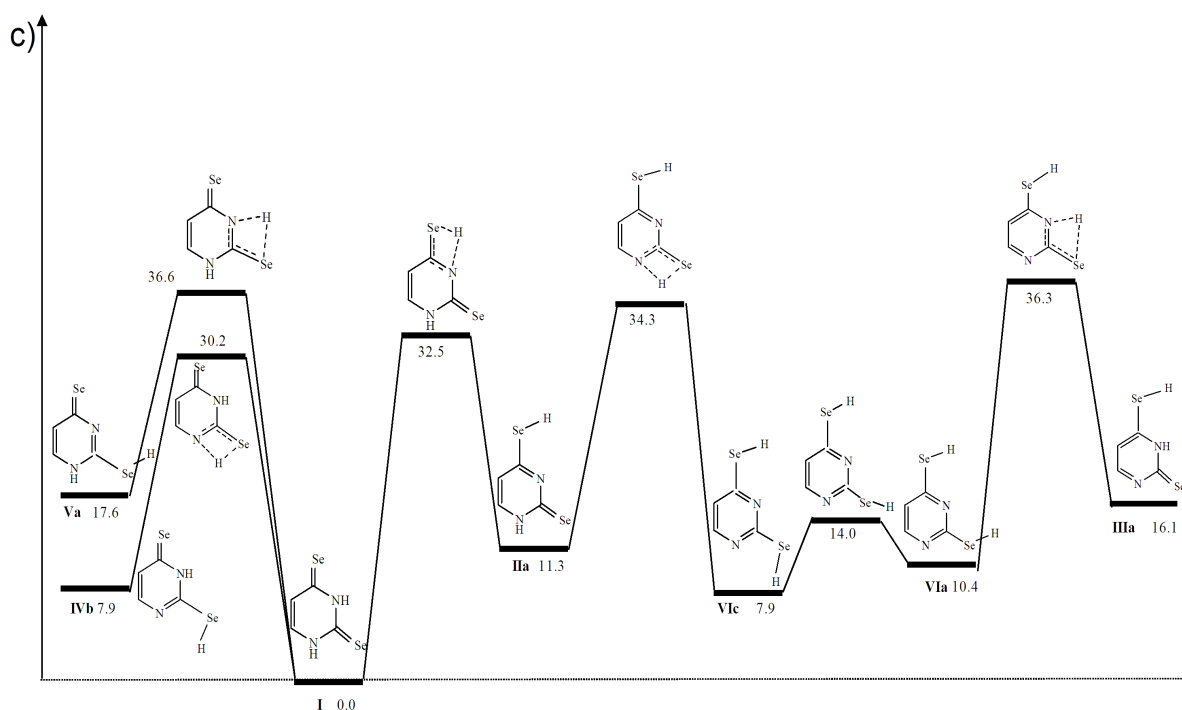


Figura 3.30: Perfil de energía para el proceso de tautomerización de:(c)2,4-diselenouracilo. Las energías relativas están en kcal mol⁻¹.

y **VIa-IIIa** son mucho más grandes para el caso del 4-selenouracilo que para los otros dos derivados. Por lo tanto, podemos concluir que para el 2-, y 4-selenouracilo el proceso de tautomerización más estable, con origen en el mínimo global **I**, corresponde a una migración del átomo de hidrógeno hacia el átomo de selenio, en el primer caso desde el N1 y desde el N3 para el 4-selenouracilo. Por consiguiente, aunque el tautómero **IVb** es en ambos casos el segundo mínimo más estable, para el 4-selenouracilo la forma **IIa** está cinéticamente favorecida. Para el 2,4-diselenouracilo la forma **IVb** está termodinámica y cinéticamente favorecida con respecto al tautómero **IIa** (ver Figura 3.30 c).

Consideramos de especial interés realizar una comparación entre las estabilidades relativas de los selenouracilos y los tiouracilos al mismo nivel de teoría [33]. Esta comparación se muestra en la Figura 3.31. Si nos fijamos detalladamente en las gráficas podemos ver que existe una correlación bastante razonable para el caso de los derivados 2- y 4-sustituídos (ver Figura 3.31 a) y b)), mientras que para los compuestos disustituídos no es tan buena la correlación (ver Figura 3.31 c)), teniendo en todos los casos un valor de la pendiente cercano a 0.86. Lo cual quiere decir que, aunque el comportamiento mostrado en lo que concierne a las estabilidades relativas es muy similar para ambas familias, los gaps de energía entre los distintos tautómeros de los selenouracilos son más pequeños que para los tautómeros de los tiouracilos. También observamos que con las barreras energéticas ocurre lo mismo, siendo más bajas para los tautómeros de los selenouracilos.

Además, ya sabíamos por estudios anteriores [33, 72, 73] que el orden de estabilidades relativas correspondientes a los tautómeros de los tiouracilos no es el mismo que para los tautómeros del uracilo, por lo que podemos concluir que, basándonos en la razonable correlación existente entre seleno y tioderivados, los selenouracilos tampoco presentarán el

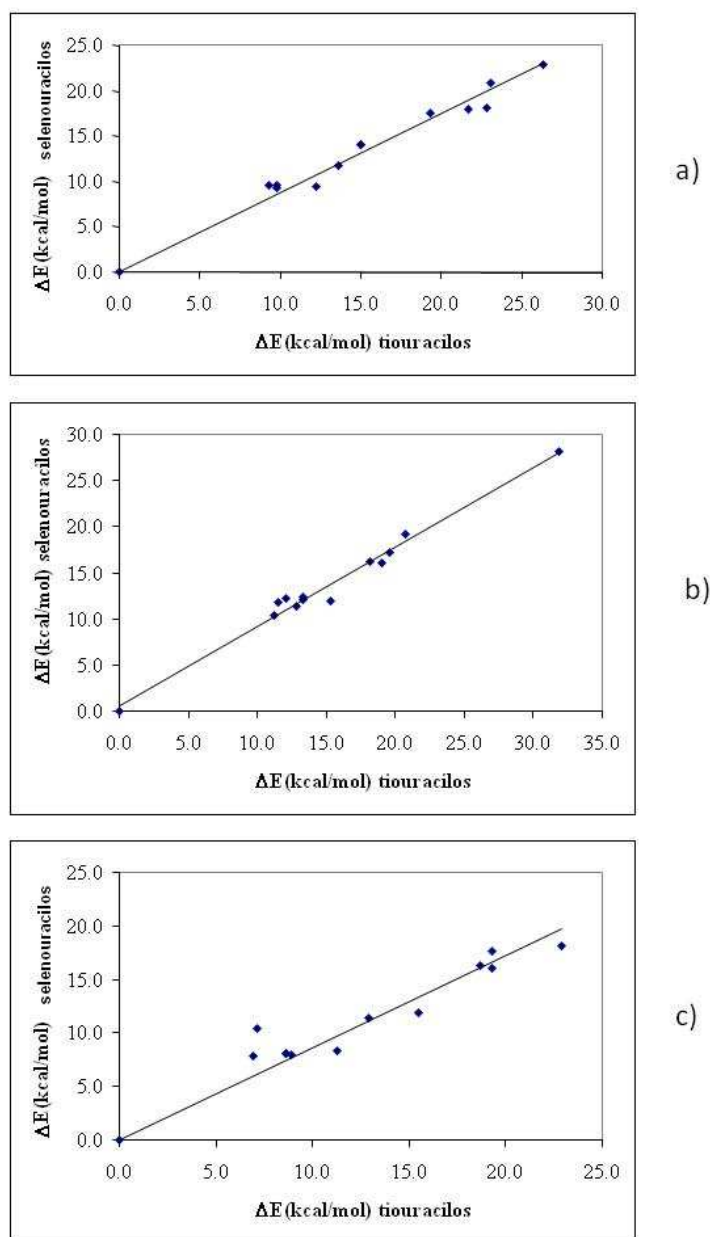


Figura 3.31: Correlación lineal entre la estabilidad relativa de los selenouracilos y los tiouracilos: (a) 2-selenouracilo vs. 2-tiouracilo ; (b) 4-selenouracilo vs. 4-tiouracilo; (c) 2,4-diselenouracilo vs. 2,4-ditiouracilo.

mismo orden de estabildades relativas si los comparamos con los tautómeros del uracilo.

Efectos de la hidratación sobre el proceso de tautomerización

Una vez estudiado en profundidad el proceso de tautomerización podemos concluir que en fase gas sólo encontramos la oxoselenona, ya que el resto de tautómeros posee una alta barrera energética. Pero ¿qué ocurriría si estudiáramos esos mismos procesos de tautomerización bajo los efectos de la hidratación? Para ello realizamos un estudio incluyendo una y

dos moléculas de agua, y en ambos casos los cálculos los llevamos a cabo con y sin el efecto del solvente. El efecto de éste se ha tenido en cuenta introduciendo los complejos hidratados en la cavidad del solvente, para ello hemos usado un modelo continuo polarizado (PCM) que se encuentra implementado en el programa Gaussian-03 [91], con una constante dieléctrica para el agua de $\epsilon = 78,39$.

En primer lugar incluimos una sola molécula de agua y estudiamos el tautomerismo prototrópico para los tres selenouracilos sólo con las formas que conectan **I** con **IIa**, **IV**, y **Va**. Al incluir una molécula de agua en el tautómero **I** podemos tener tres clusters monohidratados, **I1**, **I2** e **I3**, siendo el **I1** el más estable en todos los casos (ver Tabla 3.12).

Especies monohidratadas	2-selenouracilo	4-selenouracilo	2,4-diselenouracilo
I1	0.0	0.0	0.0
I2	1.8	1.5	2.1
I3	2.1	2.2	2.6

Tabla 3.12: Energías relativas en kcal mol⁻¹ de las especies monohidratadas **I1**, **I2** e **I3** para los 2-, 4-, y 2,4-selenouracilos.

El correspondiente perfil de energía para el proceso de monohidratación de la especie **I** para el 2-selenouracilo se muestra en la Figura 3.32 (a). Como podemos observar se produce un efecto muy acusado en el tamaño de las barreras energéticas del tautomerismo prototrópico, reduciéndose a la mitad o incluso en algunos casos a menos de la mitad que las obtenidas para el compuesto aislado. El gap energético entre los confórmeros **Va** y **IVb** también disminuye, ya que el N3 del primero es mejor aceptor protónico que el N1 del último, dando lugar a un enlace de hidrógeno (HB) con la molécula de agua más fuerte que en el caso de la forma **IVb**. Cuando incluimos el efecto del solvente los cambios que se producen en el perfil de energía son mínimos (ver Figura 3.32 (b)). El gap energético entre **Va** y **IVb** disminuye aún más, ya que el complejo **Va** hidratado tiene mayor momento dipolar que la forma **IVb** hidratada (6.2 frente a 2.7 D). En cambio, los efectos en las barreras energéticas son menores debido a que los momentos dipolares de los estados de transición involucrados son similares.

Cuando añadimos una segunda molécula de agua (ver Figura 3.33 (c)) el perfil energético del proceso de tautomerización no sufre grandes cambios, y lo que es más importante, los valores de las barreras de activación en términos relativos tampoco cambian. Podemos resaltar el hecho de que el tautómero **IIa** se estabiliza en 2 kcal mol⁻¹ cuando incluimos la segunda molécula de agua. El efecto del solvente en este caso es muy significativo, sobre todo en lo que concierne a la barrera que da lugar al tautómero **IIa**, ya que disminuye en 4 kcal mol⁻¹ (ver Figura 3.33 (c)), mientras que las barreras que involucran los procesos de tautomerización que dan lugar a las formas **IVb** y **Va** se ven ligeramente incrementadas. Como consecuencia de ello el gap entre estas barreras se ve incrementado desde 4 hasta 10 kcal mol⁻¹, y por tanto la forma **IIa** que era cinéticamente desfavorable para el 2-selenouracilo aislado se vuelve la más favorable tanto termodinámica como cinéticamente cuando tenemos en cuenta el efecto del solvente.

Los perfiles de energía para el proceso de tautomerización al incluir el agua y el efecto del solvente para las especies 4-selenouracilo y 2,4-selenouracilo se muestran en las Figuras 3.34, 3.35 y 3.36, y como ya hemos mencionado al principio de esta sección para el 2,4-diselenouracilo sólo se ha realizado el estudio del efecto de hidratación en el proceso de tautomerización con una molécula de agua.

El efecto específico de la solvatación en los complejos monohidratados reduce ligeramente el gap entre las formas **Va** y **IVb**, pero influye enormemente en las barreras de activación, disminuyéndolas a menos de la mitad. Y este efecto es más acusado incluso en los estados de transición que conectan la forma **I** con **Va** y **IVb** que en el que une la forma **I** con **IIa**. Por consiguiente, mientras que para el compuesto 4-selenouracil aislado la forma **IIa** está cinéticamente favorecida, para las especies monohidratadas todas las barreras son muy similares, siendo la que corresponde al estado de transición que une **I** con **IVb** la más baja de todas. Cuando incluimos en los complejos monohidratados el efecto del solvente, de nuevo los cambios que se producen son muy pequeños. Cabe destacar que, para el 2,4-diselenouracilo el gap entre las formas **Va** y **IVb** desaparece, estando prácticamente degeneradas en energía. Cuando incluimos una segunda molécula de agua para el caso del 4-selenouracilo no se observan cambios significativos, el gap entre las formas **Va** y **IVb** disminuye en relación a los complejos monohidratados, y además podemos decir que el conformero **IVb** es el más favorable tanto termodinámica como cinéticamente.

Por último debemos decir que también se obtuvieron los perfiles de las superficies de energía potencial en términos de la energía libre, pero no observamos diferencias significativas ya que no se producen cambios entrópicos importantes cuando vamos de un mínimo a otro.

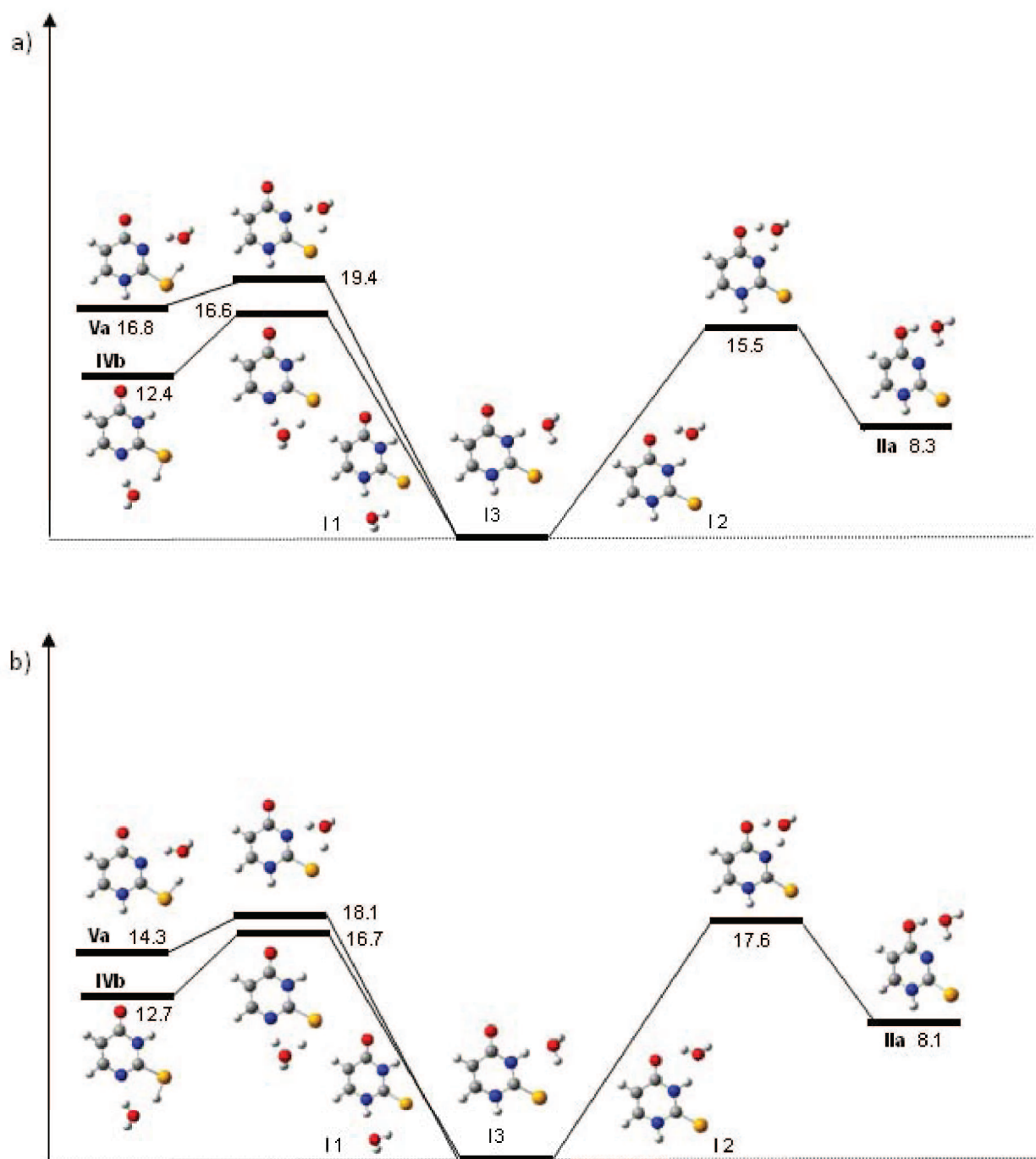


Figura 3.32: Perfiles de energía para el proceso de tautomerización del 2-selenouracilo: (a) monohidratado; (b) monohidratado incluyendo el efecto del solvente. Las energías relativas están en kcal mol⁻¹.

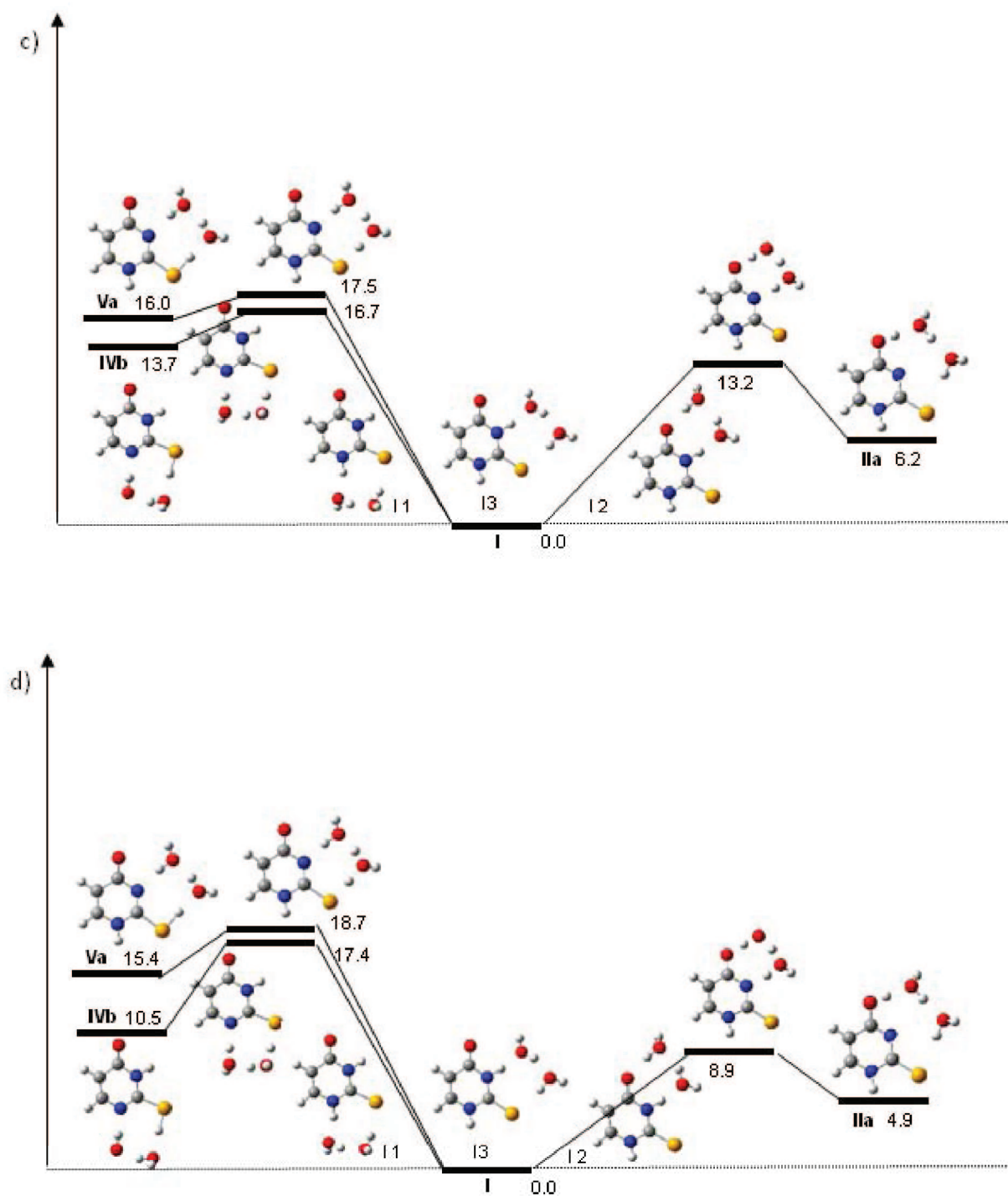


Figura 3.33: Perfiles de energía para el proceso de tautomerización del 2-selenouracilo: (c) dihidratado; (b) dihidratado incluyendo el efecto del solvente. Las energías relativas están en kcal mol⁻¹.

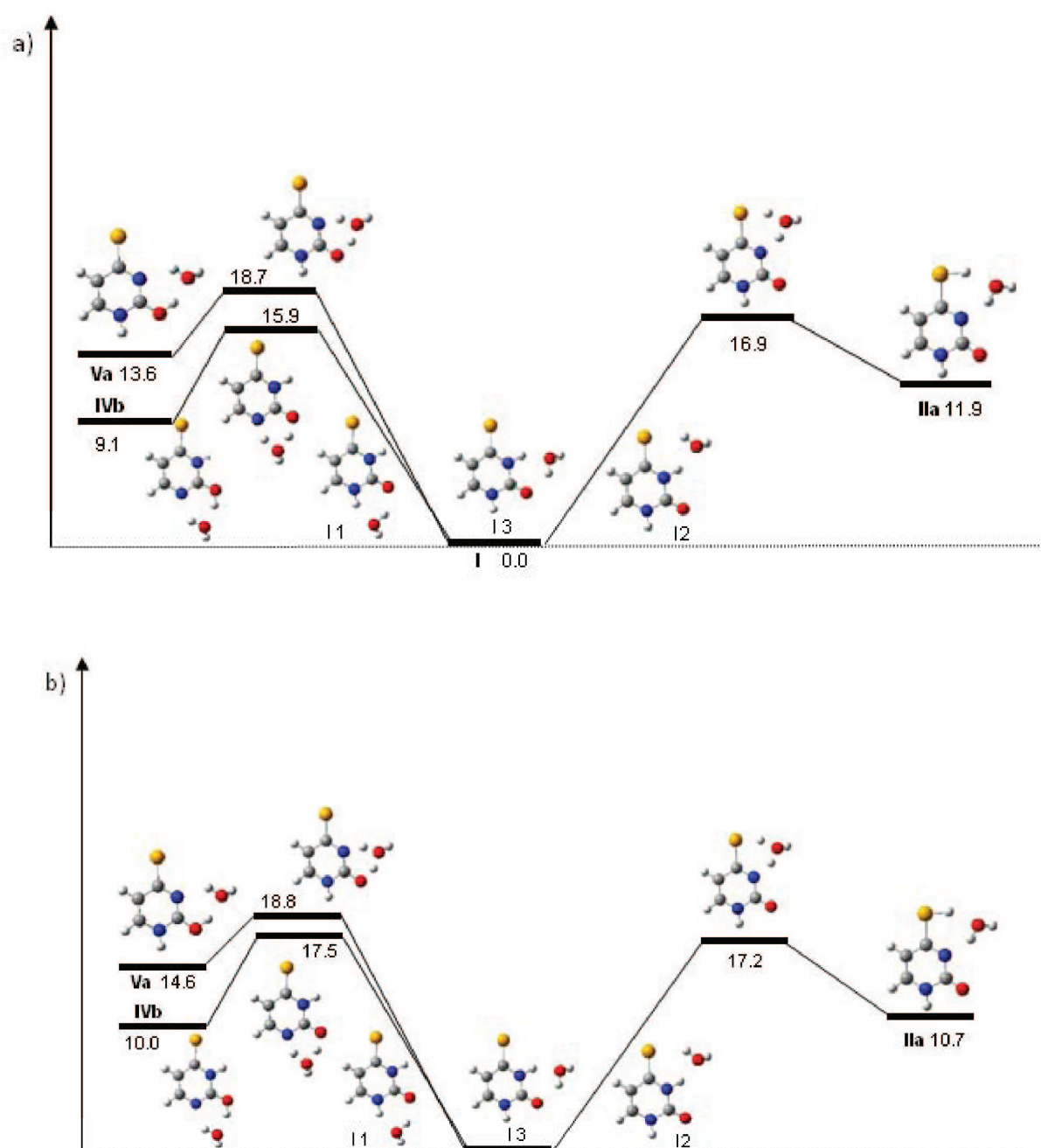


Figura 3.34: Perfiles de energía para el proceso de tautomerización del 4-selenouracilo: (a) monohidratado; (b) monohidratado incluyendo el efecto del solvente. Las energías relativas están en kcal mol^{-1} .

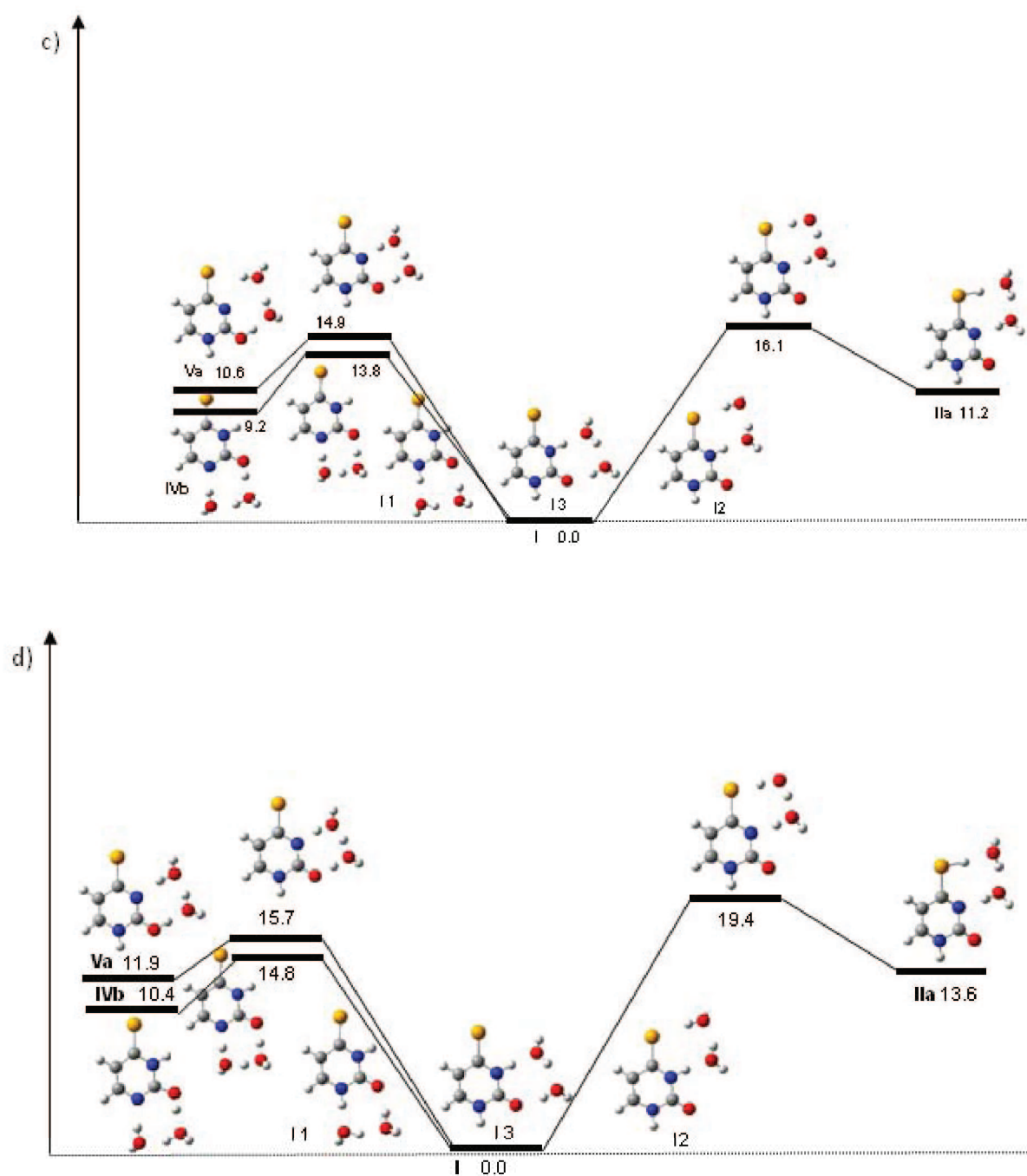


Figura 3.35: Perfiles de energía para el proceso de tautomerización del 4-selenouracilo: (c) dihidratado; (b) dihidratado incluyendo el efecto del solvente. Las energías relativas están en kcal mol^{-1} .

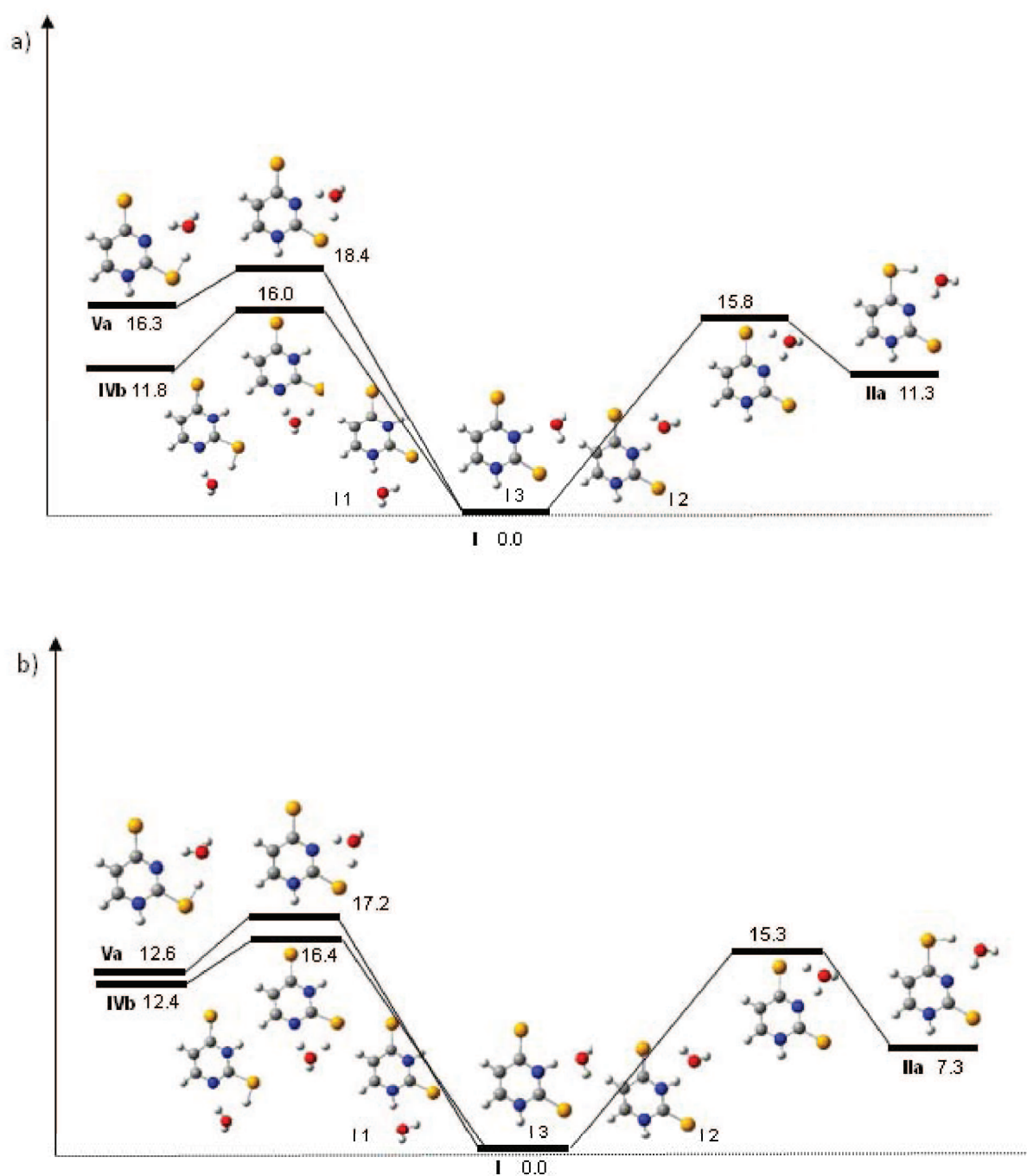


Figura 3.36: Perfiles de energía para el proceso de tautomerización del 2,4-diselenouracilo: (a) monohidratado; (b) monohidratado incluyendo el efecto del solvente. Las energías relativas están en kcal mol^{-1} .

Conclusiones

Del análisis teórico del tautomerismo prototrópico de 2-, 4-, y 2,4-diselenouracilos pode-

mos concluir que para los tres compuestos la forma oxo-selenona es la más estable. Las barreras energéticas para los diversos procesos de tautomerización en fase gas son muy grandes, por lo que podemos afirmar que sólo vamos a encontrar las formas oxo-selenona y diselenona. Cuando pasamos a solución acuosa esta situación no cambia, ya que aunque las barreras de activación decrecen significativamente, siguen estando muy altas en energía por lo que se puede concluir que sólo van a existir la oxo-selenona y diselenona en disolución.

Para los compuestos aislados 2- y 4-selenouracilos, el proceso más favorable de la tautomerización corresponde a una transferencia del hidrógeno hacia el átomo del selenio, ya que la barrera de activación de la transferencia hacia el átomo de oxígeno es mucho mayor. Sin embargo, cuando se incluye el efecto del solvente, la transferencia hacia el átomo de oxígeno para producir el enol correspondiente se ve claramente favorecida, para ambos derivados. Para el 2,4-diselenouracilo la tautomerización más favorable es el movimiento del H desde el N1 al átomo de selenio del C2, mientras que cuando añadimos el efecto del solvente se favorece la transferencia desde el N3 al selenio del C4.

Aunque la oxo-selenona sea la forma más estable, tanto en fase gas como en solución, para el 2-selenouracilo y 2,4-diselenouracilo las estabilidades relativas del resto de los tautómeros cambia cuando tenemos en cuenta los efectos del solvente. En ambos casos el segundo tautómero más estable en fase gas es la estructura **IVb**, mientras que en solución acuosa la forma **IIa** es la segunda más estable.

3.2.2. Protonación y desprotonación de los selenouracilos

3.2.2.1. Introducción

Como se ha mencionado anteriormente [93], de todos los posibles tautómeros de los selenouracilos, sólo la oxoselenona es estable en fase gas. Por tanto, partiendo de esa premisa, en este estudio sólo consideramos la protonación y desprotonación de esa especie, y no de los demás tautómeros.

Lo cual implica que sólo podemos proponer dos especies desprotonadas, **I** y **II** (ver Figura 3.37). Y para el caso de la protonación tenemos también dos estructuras, **III** y **IV**, considerando sólo la protonación del heteroátomo, X e Y, ya que son las más favorables. A su vez, las estructuras **III** y **IV** tienen cada una dos confórmeros, **a** y **b** (ver Figura 3.37). Para poder llevar a cabo una comparativa con los selenouracilos también hemos considerado en nuestros cálculos el uracilo y sus especies protonadas y desprotonadas. Con el fin de mantener la coherencia en la nomenclatura a lo largo de esta memoria, de nuevo los heteroátomos los hemos denominado X e Y según estén enlazados al C4 o C2, respectivamente.

Este estudio se compone, por tanto, de cuatro compuestos neutros, ocho aniones y dieciséis cationes, todos ellos optimizados usando la teoría del funcional de la densidad y recurriendo al funcional híbrido B3LYP, implementado en el programa Gaussian 03. La base utilizada tanto para clasificar los distintos puntos estacionarios mediante las frecuencias vibracionales, así como para el cálculo de la correspondiente energía del punto cero (ZPE) es la 6-31+G(d,p). Las teorías de análisis de población utilizadas para analizar la distribución electrónica y las características de enlace han sido, la aproximación NBO [1], la teoría AIM [2] y el modelo ELF [3].

En el artículo **VI** del Apéndice se recogen todos los detalles de este estudio.

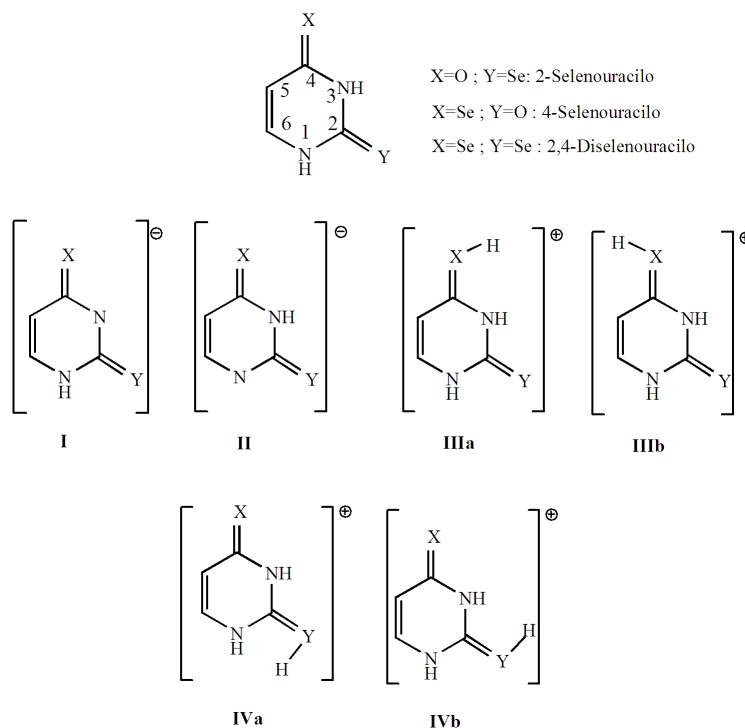


Figura 3.37: Especies protonadas y desprotonadas del 2-selenouracilo, 4-selenouracilo y 2,4-diselenouracilo.

3.2.2.2. Comportamiento básico de los selenouracilos

En primer lugar definimos los conceptos de basicidad en fase gas (GB) como la energía libre de la reacción 3.2, y de afinidad protónica (PA) como el valor negativo de la entalpía para dicha reacción.



Como podemos comprobar en la Tabla 3.17, los valores correspondientes a las PAs muestran la clara preferencia de protonación de los selenouracilos en el heteroátomo en posición 4, que se corresponderían con las formas **IIIa** y **IIIb**. Además, podemos destacar que la estabilidad relativa de ambos conformeros es similar en todos los casos, con la excepción del 2-selenouracilo, en el cual el **IIIb** es 11 kJ mol⁻¹ más estable que el **IIIa**. Esto es debido a que en el caso en el que el heteroátomo protonado sea el oxígeno, se forma un enlace de hidrógeno intramolecular débil entre el oxígeno protonado y el grupo N3H, no ocurriendo así cuando el centro protonado es el selenio.

La alta basicidad de la posición 4 con respecto a la posición 2 ya se había observado en estudios anteriores para el uracilo y sus tioderivados [33–35, 73]. Se puede explicar recurriendo a las estructuras resonantes zwitteriónicas, en las cuales se observa cómo la carga negativa se acumula en el heteroátomo en posición 4 (formas **a** y **b** de la Figura 3.38). El análisis NRT nos indica que también se cumple para el caso de los selenouracilos (ver Figura 3.38). Si tomamos el 2,4-diselenouracilo como ejemplo, notamos que en el complejo neutro la forma resonante **a** predomina sobre las otras dos, con unos porcentajes del 74 %, 0.5 % y 7 %, respectivamente. Si ahora nos vamos a las formas protonadas vemos que, aunque la forma **a**

	IIIa		IIIb		IVa		IVb	
	PA	GB	PA	GB	PA	GB	PA	GB
2SU	828	796	838	806	835	807	836	808
4SU	863	833	862	832	799	768	803	772
24SU	858	827	857	827	832	804	833	805
Uracilo	853	821	864	831	820	789	825	794

Tabla 3.13: Afinidades protónicas (PAs) y basicidades en fase gas (BGs) para los selenouracilos. Todos los valores están kJ mol^{-1} .

sigue siendo teniendo más peso, 55 %, las otras dos estructuras han sufrido un aumento de peso muy considerable, pasando a tener un 14 % de la forma **b** y un 24 % de la forma **c**.

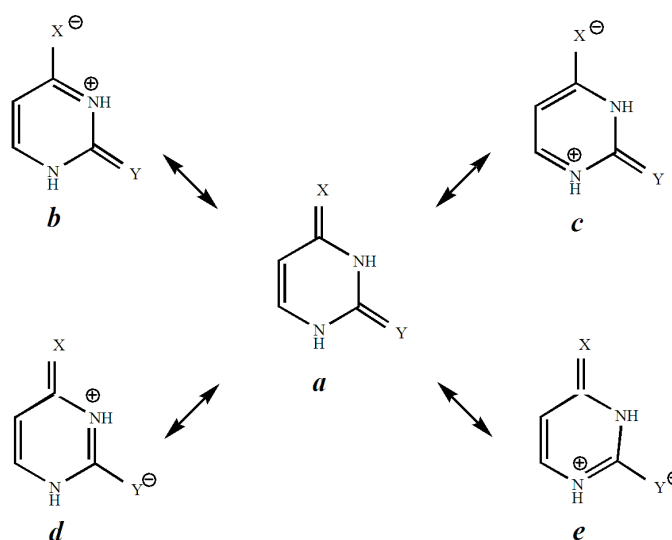


Figura 3.38: Estructuras zwitteriónicas resonantes del uracilo y sus derivados.

Los cambios en los BOs así como en las densidades electrónicas en los BCPs de nuevo muestran que la participación de las formas resonantes **b** y **c** es mucho mayor en las formas protonadas que en las neutras. Contemplamos en la Tabla 3.14 como aumentan los valores de los BOs de los enlaces N3-C4, C4-C5 y N1-C6, mientras que para el enlace C5-C6 se produce una disminución muy significativa. Por supuesto estos resultados están en completo acuerdo con los propuestos por la teoría AIM, aumentando el valor de la densidad electrónica en los BCPs correspondientes a los enlaces N3-C4, C4-C5 y N1-C6, y decreciendo para el BCP del enlace C5-C6 (ver Tabla 3.14).

El aumento de estabilidad de las formas protonadas en la posición 4 con respecto a la 2 implica que tanto el 4-selenouracilo como el 2,4-diselenouracilo se van a comportar como bases de selenio, mientras que el 2-selenouracilo, al igual que ocurría para sus análogos de azufre [33], se comporta como una base de oxígeno. Sin embargo, si tenemos en cuenta los valores de la basicidad en fase gas (GBs) (ver Tabla 3.17) se observa que la protonación en la posición 2 para el caso del 2-selenouracilo es ligeramente favorable. Pero las diferencias entre las afinidades protónicas (PAs) y las basicidades en fase gas (GBs) son tan pequeñas que no es posible proponer una conclusión definitiva de la naturaleza del proceso de protonación para el 2-selenouracilo.

Enlace	24SU(neutro)		24SU(protonado)	
	BO	ρ_{BCP}	BO	ρ_{BCP}
N1-C2	1.128	0.316	1.095	0.309
C2-N3	1.157	0.320	1.085	0.302
N3-C4	1.100	0.300	1.250	0.329
C4-C5	1.180	0.293	1.308	0.308
C5-C6	1.634	0.334	1.428	0.314
C6-N1	1.140	0.309	1.270	0.330

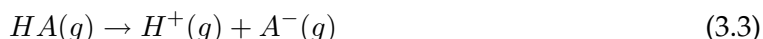
Tabla 3.14: BOs y densidades electrónicas ρ [u.a.] en los BCPs del 2,4-diselenouracilo en su forma neutra y en su forma protonada más estable (IIIa).

Tanto desde el punto de vista experimental como teórico se ha concluido que el grupo tiocarbonilo es más básico que el grupo carbonilo [14]. La escala de basicidad para los selenouracilos, obtenida mediante cálculos *ab-initio* de alto nivel [39], muestra que la basicidad para los selenocarbonilos es similar a la de los tiocarbonilos y por lo tanto mayor que para los carbonilos.

Sin embargo, nuestros cálculos indican que los selenocarbonilos tienen una basicidad similar a la del uracilo, o ligeramente más pequeña, con la excepción del 2-selenouracilo que es menos básico que el uracilo (ver Tabla 3.17), a pesar de que en ambos casos la protonación se produce en el grupo carbonilo. Lo cual nos indica que cuando reemplazamos el oxígeno por el azufre se produce una disminución de la basicidad del heteroátomo en posición 4, independientemente de la naturaleza del heteroátomo. Esta disminución se explica teniendo en cuenta que en el uracilo tenemos un enlace C=O con un marcado carácter de doble enlace, mientras que en para el enlace C=Se no ocurre así, ya que el selenio es un átomo del tercer período. Por tanto, el C2 se conjuga mucho mejor con el N1 y el N3 en el 2-selenouracilo y 2,4-diselenouracilo que en el uracilo. Los valores obtenidos para los BOs de los enlaces N1-C2 y N3-C3 ratifican este hecho, siendo para el uracilo 1.05 y 1.08, respectivamente y para el 2-selenouracilo 1.15 y 1.18, respectivamente. Esto muestra una mayor deslocalización NCN en el 2-selenouracilo que conduce a una disminución de la basicidad del grupo C=X unido a N3.

3.2.2.3. Comportamiento ácido de los selenouracilos

La acidez de los selenouracilos así como la del uracilo se ha obtenido mediante el cálculo de la entalpía ($\Delta_{acid}H^0$) y de la energía libre ($\Delta_{acid}G^0$) de la reacción:



Los valores correspondientes a estos cálculos se resumen en la Tabla 3.15.

En esta tabla hemos incluido sólo los valores experimentales correspondientes al uracilo, ya que para los selenouracilos no están medidos. Estos valores experimentales demuestran la validez de nuestro método teórico, ya que existe un buen acuerdo entre ambos datos (ver Tabla 3.15). Además, para estos compuestos los valores obtenidos con nuestros cálculos B3LYP/6-311+G(d,p) tienen una desviación de sólo 2 kJ mol⁻¹ con los obtenidos con el método G3 *ab-initio* de alto nivel [95].

En todos los casos el N1H es más ácido que el N3H. Algo que se ha relacionado con el hecho de que mientras que el N1 está próximo a una carga negativa, el N3 se encuentra cercano a dos cargas negativas [94].

Compuestos	$\Delta_{acid}H^\circ$		$\Delta_{acid}G^\circ$	
	N1	N3	N1	N3
2SU	1378.0	1421.2	1346.6	1388.7
4SU	1373.8	1428.1	1342.4	1395.6
24SU	1346.2	1394.1	1314.5	1361.6
Uracilo	1397.6	1449.5	1363.6	1417.8
	$(1393,3 \pm 16)^{[a]}$	$(1415 \pm 16)^{[b]}$	$(1364 \pm 16)^{[c]}$	

Tabla 3.15: Acidez en fase gas ($\Delta_{acid}H^\circ$ y $\Delta_{acid}G^\circ$, en kJ mol^{-1}) de los selenouracilos y el uracilo. [a] Valor experimental obtenido de las referencias [94, 95]. [b] Valor experimental obtenido de la referencia [94]. [c] Valor experimental obtenido de la referencia [95].

Pero, lo que realmente es significativo es que los selenouracilos son bastante más ácidos que el uracilo. Este aumento de acidez puede ser debido, bien a una desestabilización del compuesto neutro o bien a una estabilización del anión cuando reemplazamos el oxígeno por el selenio, o a ambas. Para saber cuál es realmente la responsable de este efecto estudiamos las reacciones isodésmicas (ver Figura 3.39).

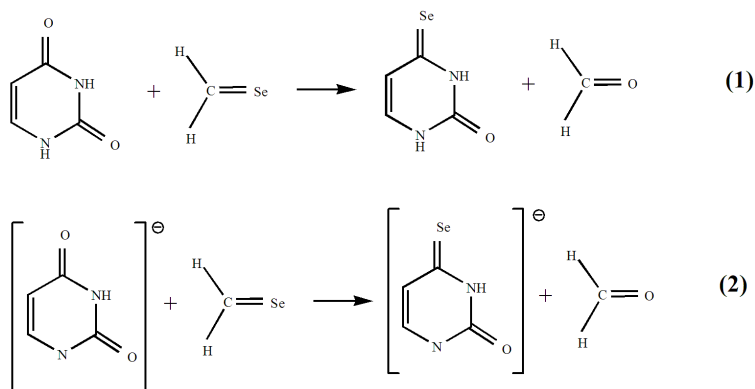


Figura 3.39: Reacciones isodésmicas para el 4-selenouracilo.

La reacción (1) mide el efecto que produce la sustitución del O por el Se en el compuesto neutro, mientras que la reacción (2) mide el mismo efecto para el compuesto desprotonado. Las entalpías de estas reacciones isodésmicas para los tres selenouracilos se muestran en la Tabla 3.16.

Compuesto	Reacción (1)	Reacción (2)	Incremento de acidez
2SU	0.4	-19.2	-19.6
4SU	-7.9	-31.7	-23.8
24SU	1346.2	1394.1	-51.4

Tabla 3.16: Entalpías calculadas para las reacciones isodésmicas de los selenouracilos. Todos los valores están en kJ mol^{-1} .

Podemos ver que en todos los casos se produce una gran estabilización de la forma desprotonada cuando reemplazamos el O por el Se, de hecho, éste es el único factor responsable del aumento de la estabilidad del 2-selenouracilo. Sin embargo, en el caso del 4-selenouracilo, aunque el anión sufre una significativa estabilización, el compuesto neutro también es ligeramente estabilizado y por tanto, el efecto global en la acidez es levemente

superior al predicho para el 2-selenouracilo. Para el 2,4-diselenouracilo se produce el mayor incremento de acidez, porque además de la estabilización del anión después de la sustitución, se produce una importante desestabilización del compuesto neutro.

Una vez que podemos predecir que los aniones son sistemáticamente estabilizados cuando reemplazamos el átomo de oxígeno por el de selenio debemos explicar el porqué de ese comportamiento. Si estudiamos detenidamente los cambios que se producen en las distancias de enlace cuando comparamos el uracilo con el 2,4-diselenouracilo desprotonado en el N1 vemos que, en este último se produce una redistribución electrónica haciéndose las distancias de enlace del anillo similares (ver Figura 3.40). Esto produce cierta aromatización del anión en el selenoderivado que explicaría porqué la sustitución del O por el Se provoca la estabilización del anión.

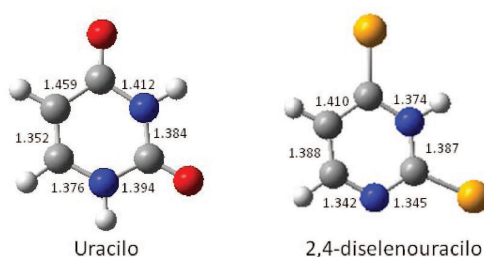


Figura 3.40: Estructuras del uracilo neutro y el 2,4-diselenouracilo desprotonado en el N1H. Las distancias de enlace están en Å.

De hecho, podemos corroborar esta explicación atendiendo a la contribución de las formas resonantes en la estabilidad del anión (ver Figura 3.41). Mientras que para el uracilo la estructura **a** es la dominante (56 %), para el 2,4-diselenouracilo desprotonado el peso de la estructura **a** es de tan sólo 17 %, predominando las estructuras tipo benceno **d** y **e** con un peso del 24 %, y las estructuras **b** y **c** con un peso del 19 y 16 %, respectivamente.

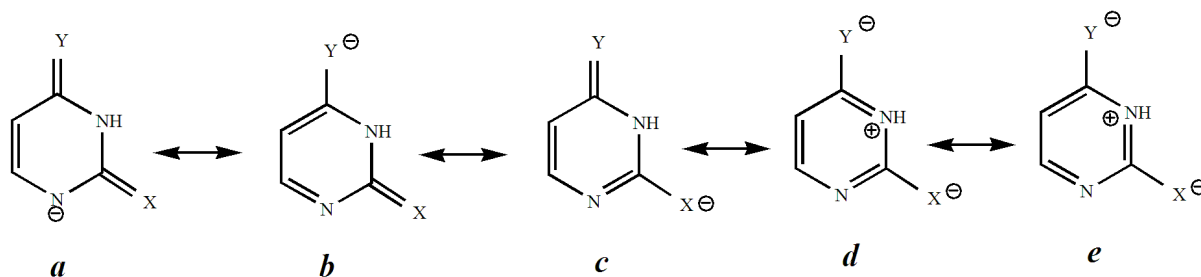


Figura 3.41: Estructuras resonantes para los aniones del uracilo y sus derivados.

Hay un segundo factor que contribuye al aumento de la estabilidad de los aniones para los selenoderivados, el selenio al ser un átomo del tercer período permite mucha más deslocalización en la estructura y además puede acomodar mejor que el oxígeno el exceso de densidad electrónica. Si comparamos las isosuperficies de la ELF para las especies desprotonadas en N1 del uracilo y el 2,4-diselenouracilo (ver Figura 3.42), observamos que la población de la cuenca monosináptica V(Se) es considerablemente mayor que la correspondiente al oxígeno, V(O). Lo cual quiere decir que los pares solitarios del selenio son más difu-

tos que los del oxígeno. Además, la cantidad de carga electrónica acumulada en el anillo es también mayor, como consecuencia del aumento del carácter aromático para esta estructura.

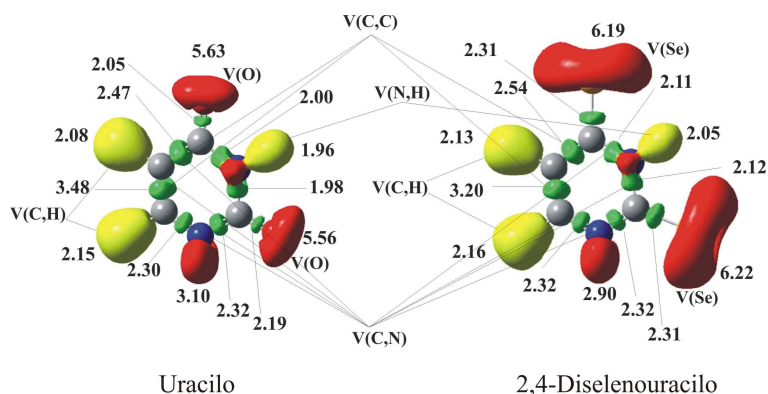


Figura 3.42: Representación de las isosuperficies de la ELF para las estructuras desprotonadas en N1 del uracilo y el 2,4-diselenouracilo con $ELF=0.8$. las cuencas disinápticas $V(C,C)$, $V(C,N)$, $V(N,H)$ y $V(C,H)$ se asocian a los correspondientes enlaces. Las cuencas monosinápticas $V(O)$ y $V(Se)$ se asocian a los pares libres del O y del Se, respectivamente. Se incluyen los valores de las poblaciones de las distintas cuencas.

3.2.2.4. Conclusiones

Nuestro estudio teórico sobre la protonación y desprotonación de los selenouracilos muestra que éstos se comportan como bases moderadamente fuertes en fase gas, siguiendo la misma tendencia que el uracilo y los tiouracilos.

También podemos concluir que el sitio más básico es el heteroátomo en posición 4. Sólo para el 2-selenouracilo existe cierta ambigüedad a la hora de asignar el sitio más básico ya que, aunque la PA para la protonación en posición 4 es 3 kJ mol^{-1} mayor, la protonación en 2 se ve entrópicamente favorecida, y por tanto en términos de la energía libre la posición 2 es 2 kJ mol^{-1} más favorable.

La basicidad de los selenouracilos es similar o ligeramente menor que la obtenida para el uracilo, exceptuando el caso del 2-selenouracilo. Al reemplazar el oxígeno por el selenio, éste provoca un incremento de la deslocalización en el anillo produciéndose, por tanto, la disminución de la basicidad del heteroátomo en posición 4.

Del estudio de la desprotonación de los selenouracilos podemos concluir que el sitio más ácido es el N1, al igual que ocurría en el uracilo y los tiouracilos. Sin embargo, los selenouracilos son ácidos más fuertes que el uracilo. El incremento en la acidez de nuestros compuestos se explica atendiendo a la estabilización del anión cuando sustituimos el O por Se. Esta estabilización se debe a dos factores, por un lado se produce una significativa aromatización del anillo después de la desprotonación, y por otro la mayor dispersión de la densidad electrónica cuando el sistema contiene átomos del tercer período.

3.2.3. Reactividad de la Selenourea frente al Ca^{2+}

3.2.3.1. Introducción

Siguiendo en la misma línea explorando los sistemas de selenio y haciendo hincapié sobre la importancia bioquímica de los metales alcalinotérreos tal como es el Ca^{2+} , nos hemos propuesto estudiar la interacción de la selenourea y el calcio (II). La importancia de este estudio viene dada por la relevancia biológica de la selenourea como antioxidante [97] y también como neutralizador de radicales superóxidos [96]. Además, como hemos venido reflejando, a lo largo de esta memoria, nuestro objetivo es destacar las similitudes y las diferencias que se pueden presentar en algunos sistemas al reemplazar el oxígeno por el azufre. Esto se vio a la hora de estudiar los complejos urea- Ca^{2+} y tiourea- Ca^{2+} ya que la alta polarizabilidad del azufre con respecto al oxígeno entre otros efectos destacables han mostrado su influencia sobre la reactividad de los mismos. En ambos estudios, (U) y (TU), se encontraron ciertas similitudes pero también importantes diferencias, debidas en su mayor parte, a la disparidad existente en las energías de ionización de la urea y la tiourea. De ahí que consideremos de gran interés continuar nuestro análisis con el sistema selenourea- Ca^{2+} , con el fin de investigar los cambios que se producen en el análisis estructural así como en el patrón de reactividad al introducir el átomo de selenio.

Para el estudio de la reactividad del sistema selenourea- Ca^{2+} hemos recurrido a la teoría del funcional de la densidad (DFT) en combinación con los experimentos de espectrometría de masas por electrospray.

Las geometrías de la tiourea neutra así como las de todos los puntos estacionarios de la superficie de energía potencial del sistema $[\text{Ca}(\text{Tiourea})]^{2+}$ se han optimizado usando el funcional B3LYP [8, 9] en combinación con el conjunto de base 6-311+G(d,p). El mismo esquema teórico se ha utilizado para obtener las frecuencias vibracionales y las correcciones de la energía del punto cero (ZPE). Para obtener mayor fiabilidad en nuestros cálculos hemos realizado cálculos únicos de energía con un conjunto de base 6-311+G(3df,2p).

Para el estudio y evaluación de la naturaleza de los enlaces nos hemos servido tanto de los grafos moleculares como de los mapas de densidad electrónica que se enmarcan dentro de la teoría de átomos en moléculas (AIM) [2].

En el artículo VII del Apéndice se recogen todos los detalles de este estudio.

3.2.3.2. Aspectos estructurales y caracterización de los enlaces

La interacción directa del dicatión Ca^{2+} con la base neutra (SeU) da lugar a tres aductos, **1**, **2** y **3**. Mostramos en la Figura 3.43 las geometrías de los tres complejos así como de la selenourea aislada. Como podemos observar las tres estructuras son similares a las encontradas en los estudios anteriores para las bases neutras urea [6] y tiourea [98], y además el orden de energía para los tres también es el mismo que para el sistema tiourea- Ca^{2+} (ver Tabla 3.17).

Complejo	Energías Relativas
1	0
2	8
3	141

Tabla 3.17: Energías relativas calculadas a nivel B3LYP/6-311+G(3df,2p) y expresadas en kJ mol^{-1} para los complejos **1**, **2** y **3**.

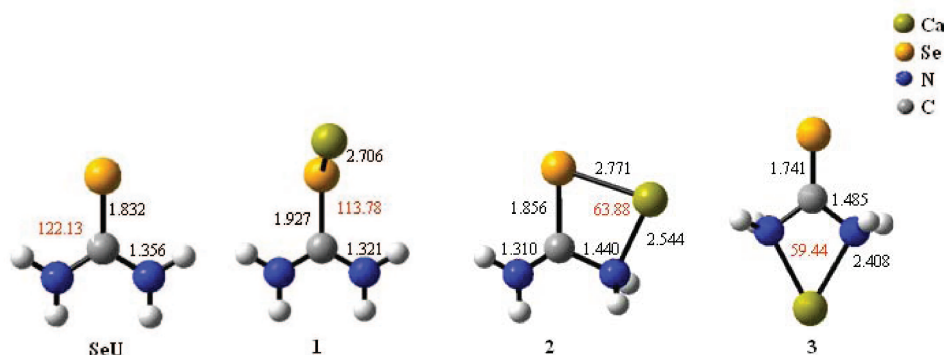


Figura 3.43: Geometrías optimizadas de los complejos $[\text{Ca-selenourea}]^{2+}$ **1**, **2**, **3**, y de la selenourea neutra a nivel B3LYP/6-311+G(d,p).

En el mínimo global, **1**, el metal se une directamente al átomo de selenio. Al igual que ocurría para la tiourea, el Ca^{2+} se encuentra en el plano que bisecta el ángulo de la base NCN, formando un ángulo de 113.8° con el enlace $\text{C}=\text{Se}$, mientras que para la urea, el catión dimetálico se localizaba en el plano de la molécula. La preferencia por las estructuras de este tipo para los seleno-derivados está relacionada con el tamaño de los pares solitarios del selenio. En el grupo carbonilo de la urea los pares solitarios son pequeños y por tanto el metal se ubica entre ambos y de esta manera se produce un aumento del efecto de polarización. En cambio, los pares solitarios del selenio son mucho más grandes y por tanto se favorece la interacción específica del metal con uno de los pares solitarios.

El segundo mínimo, **2**, se encuentra a sólo 8 kJ mol^{-1} por encima del mínimo global **1**. En este complejo el metal se encuentra formando un puente entre el átomo de selenio y uno de los grupos amino. Y el tercer aducto, **3**, se encuentra mucho más alto en energía (141 kJ mol^{-1}) con respecto al mínimo global. En este caso, el dicatión también se encuentra formando un puente pero entre los grupos amino. La energía de enlace del complejo selenourea- Ca^{2+} (415 kJ mol^{-1}) calculada es ligeramente más alta que la correspondiente para el complejo tiourea- Ca^{2+} (404 kJ mol^{-1}), pero sigue siendo menor que la calculada para el caso de la urea, lo que demuestra una vez más la clara preferencia del metal por el oxígeno.

El análisis de la densidad electrónica de los tres mínimos así como de la base neutra aislada revela, que la interacción selenourea- Ca^{2+} es esencialmente electrostática. Lo cual se ve claramente en el valor positivo que toma la densidad de energía en la región que se encuentra entre las dos subunidades (ver Figura 3.44). El enlace del metal al átomo de selenio en el mínimo global **1** provoca una disminución de la densidad electrónica en el enlace $\text{C}=\text{Se}$ (ver Figura 3.45), alargándose por tanto 0.095 \AA . La polarización de la densidad electrónica hacia el metal provoca una mayor conjugación de los pares solitarios del grupo amino, lo cual se refleja en la completa planaridad de ambos grupos en el complejo y en un aumento de la densidad electrónica en el BCP del C-N, por tanto los enlaces CN se acortan. En el complejo **2**, en el cual el metal sólo interacciona con uno de los grupos amino, se pierde la simetría. De hecho, si atendemos al análisis de la topología de la densidad electrónica observamos (ver Figura 3.45) que el enlace C-N que interacciona directamente con el metal se alarga en 0.084 \AA , mientras que el otro enlace C-N se ve reforzado, acortándose 0.046 \AA . El efecto que se produce en el enlace $\text{C}=\text{Se}$ es menor que para el complejo **1**, como cabía esperar, alargándose sólo 0.024 \AA .

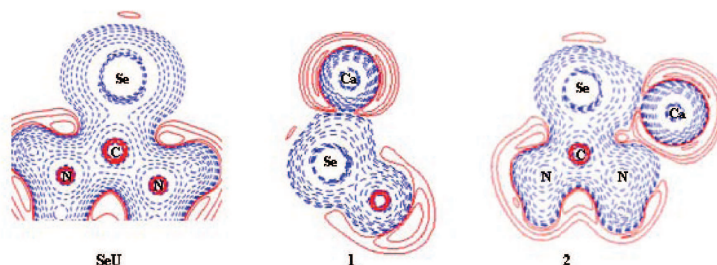


Figura 3.44: Mapas de densidad electrónica de los complejos $[\text{Ca-selenourea}]^{2+}$ más estables, **1** y **2**, así como de la selenourea neutra. Los valores negativos de $H(r)$ están representados por líneas continuas azules, y las líneas continuas rojas corresponden a valores positivos de $H(r)$.

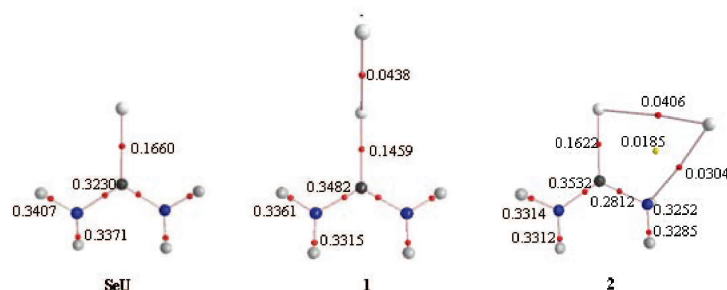


Figura 3.45: Grafos moleculares de los complejos $[\text{Ca-tiourea}]^{2+}$ más estables, **1** y **2**, así como de la selenourea neutra. Se han incluido los puntos críticos de enlace en rojo y en amarillo los de anillo. Las densidades electrónicas en los puntos críticos de enlace (BCPs) están en u.a.

3.2.3.3. Fragmentación del sistema (Selenourea-Ca) $^{2+}$

Como ya ocurría en el estudio de la tiourea, incluimos teoría y experimentación para completar este trabajo. La técnica de espectrometría de masas denominada electrospray nos proporciona el espectro MS/MS (ver Figura 3.46) y con él es posible tener un esquema de la reactividad experimental de nuestro complejo. Todos los procesos de fragmentación se resumen en la Figura 3.47, junto con la fórmula química postulada para cada fragmento iónico.

Experimentalmente se observa que el complejo $[\text{Ca}(\text{SeU})]^{2+}$ puede dar lugar a fragmentos neutros, o bien a fragmentos monocargados mediante explosiones coulombianas.

Al igual que para la urea y la tiourea, se observa la pérdida de amoníaco dando lugar al ion $[\text{Ca,C,H,Se,N}]^{2+}$ con m/z 73.45. Además, se produce la eliminación de la especie neutra $[\text{H,N,C,Se}]$ y el ión $[\text{Ca,N,H}_3]^{2+}$ con m/z 28.50. Si bien vemos en el espectro (Figura 3.46) que los picos correspondientes a estas especies poseen muy baja intensidad, por lo que se puede predecir que la pérdida de fragmentos neutros no va a ser el proceso más relevante.

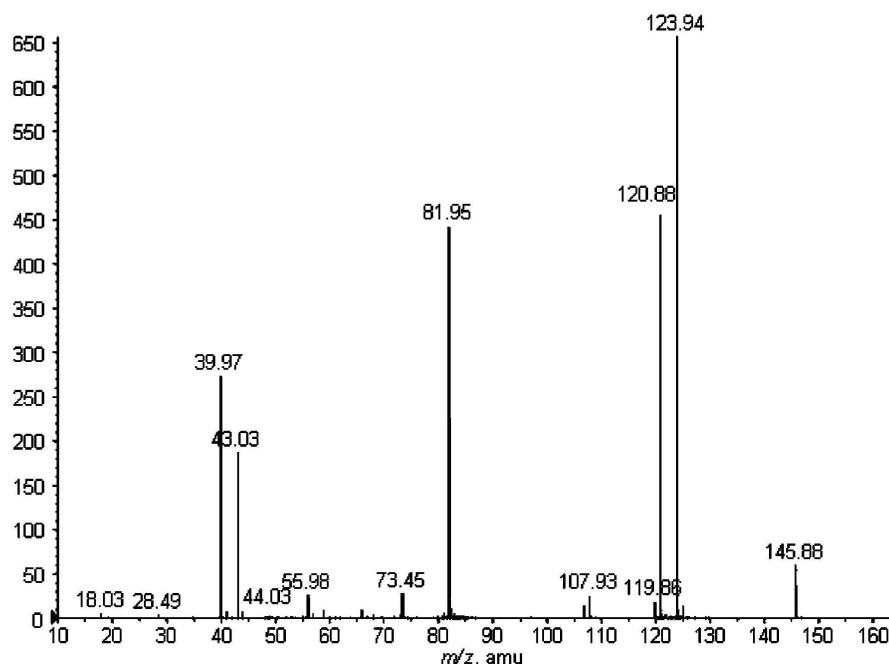


Figura 3.46: Espectro MS/MS del complejo $[\text{Ca-selenourea}]^{2+}$.

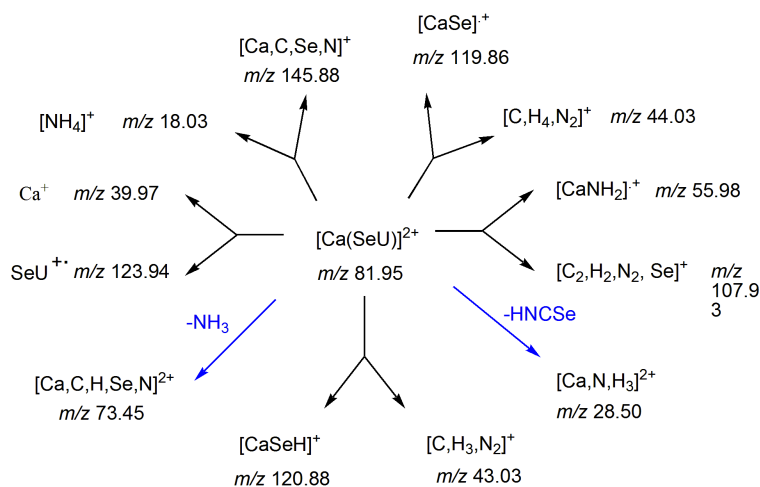


Figura 3.47: Fragmentación del dicatión $[\text{Ca-selenourea}]^{2+}$.

El proceso mayoritario es la transferencia electrónica disociativa entre el ligando y el metal, dando lugar a Ca^+ (m/z 39.97) y el catión radical de la selenourea (m/z 123.94). Aunque este proceso es muy favorable tanto para la tiourea como para la selenourea, para esta última es más favorable aún, debido a que la energía de ionización de la selenourea es menor que para la tiourea. El resto de fragmentaciones observadas en el espectro proceden de distintas explosiones coulombianas.

Con el fin de explicar los resultados experimentales hemos llevado a cabo un estudio teórico de la fragmentación del complejo $(\text{Ca-SeU})^{2+}$. Teniendo en cuenta que la unión del

metal con la base neutra puede dar lugar a tres mínimos donde las barreras energéticas que los conectan son alcanzables (ver Figuras 3.48 y 3.49), y para evitar presentar una superficie excesivamente compleja, hemos propuesto dividir la misma en dos. Por un lado tenemos la PES cuyo origen es el mínimo global **1** (ver Figura 3.48) y por otro la PES cuyos mecanismos de reacción tienen su origen en el aducto **2** (ver Figura 3.49). En ambas figuras se distinguen los mecanismos asociados a la pérdida de moléculas neutras (líneas sólidas negras) y aquellos que corresponden a la formación de dos monocaciones a través de las explosiones coulombianas (líneas discontinuas rojas). Los valores de las energías de los mínimos de ambas PES están calculados tomando como referencia el mínimo global **1**, es decir, éste es nuestro cero.

Mecanismos de reacción unimolecular con origen en el mínimo global 1

El proceso más favorable que se observa en este perfil de energía (ver Figura 3.48) es la isomerización **1** \rightarrow **2** mediante una rotación interna de la subunidad CaSe de la molécula, con una barrera energética de sólo 18 kJ mol⁻¹. Además de este proceso, otros tres caminos de reacción tienen su origen en el mínimo global. El primero de ellos sería una transferencia electrónica disociativa, dando lugar a Ca⁺ + selenourea⁺. El segundo de ellos sería de nuevo un proceso de isomerización, pero en este caso **1** \rightarrow **3**, a través de un desplazamiento simétrico del metal para situarse en el plano de los grupos amino. Y por último, se va a producir un movimiento 1,3-H desde el grupo amino al átomo de selenio, dando lugar al complejo **8**.

A partir del aducto **3** vamos a tener tres caminos de reacción. Uno de ellos corresponde a una explosión coulombiana en la cual la molécula se escinde en los fragmentos cargados H₂NCa⁺ + H₂NCSe⁺, ambos iones se han detectado experimentalmente, correspondiendo a los picos m/z 55.98 y m/z 107.93 (ver Figura 3.46). Sendos iones se pueden obtener también a partir del complejo **8** a través del estado de transición **TS8d**, pero en este caso uno de los hidrógenos no se encuentra unido al nitrógeno, sino al átomo de selenio, dando lugar por tanto al canal de salida H₂NCa⁺ + HNCSeH⁺. Este último canal está desfavorecido tanto termodinámicamente como cinéticamente con respecto al obtenido a partir del complejo **3**, de ahí que el pico m/z 107.93 se asocie, preferentemente, a la especie H₂NCSe⁺.

El aducto **3** puede evolucionar hacia el mínimo **9**, en el cual el metal está formando un puente entre el grupo SeH y el grupo imino. El complejo **9** a su vez, a través del estado de transición **TS9d**, puede sufrir una explosión coulombiana y dar lugar al canal de salida CaSeH⁺ + H₂NCH⁺, siendo el más favorable de esta superficie de energía potencial. Además, la estructura **9**, pasando por los intermedios **10** y **11**, va a dar lugar al complejo **12**, el cual está 25 kJ mol⁻¹ por debajo del mínimo **1**. Este aducto puede dar lugar a dos canales de productos, en ambos casos a través de sendas explosiones coulombianas, SeH₂⁺ + H₂NCNCa⁺ y H₂SeCa⁺ + H₂NCN⁺. Ninguno de los cuatro iones se observa experimentalmente, algo fácil de comprender si nos fijamos en las altas barreras energéticas involucradas en los aductos **10** y **11**, además de que ambos procesos son endotérmicos con respecto al mínimo **12**.

Mecanismos de reacción unimolecular con origen en los mínimos 2 y 3

Los mínimos **2** y **3** se pueden obtener por ataque directo del metal a la base neutra, o bien por un proceso de isomerización del mínimo **1**.

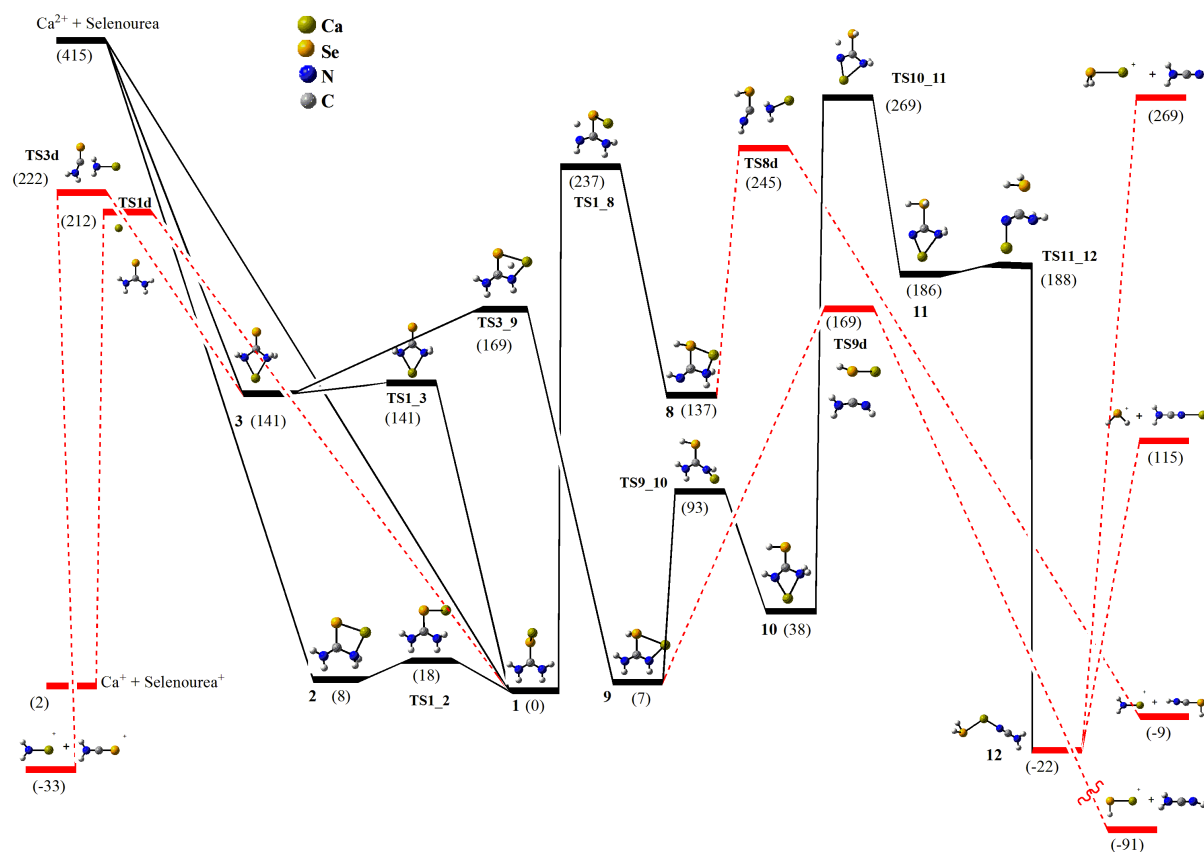


Figura 3.48: Perfil de energía potencial de las reacciones del complejo Selenourea-Ca²⁺ con origen en el mínimo global 1. Las líneas sólidas negras indican mecanismos asociados a la pérdida de fragmentos neutros. En rojo y discontinuas las líneas que corresponden a los procesos de explosión coulombiana. Energías relativas en kJ mol⁻¹.

El proceso más favorable con origen en el mínimo 2 es la isomerización del mismo para dar lugar al aducto 3, mediante una rotación interna del grupo CaNH₂. El segundo proceso que puede tener lugar corresponde a una explosión coulombiana que lleva al canal de salida H₂NCa⁺ + H₂NCS⁺, el cual ya hemos discutido en el apartado anterior que también puede tener su origen en el mínimo 3. Si comparamos las dos explosiones (ver Figura 3.48 y Figura 3.49) vemos que ambas son igualmente favorables.

El último proceso que se va a producir a partir del aducto 2 es la migración 1,3-H de un hidrógeno entre los dos grupos amino para dar lugar al mínimo 4. Sin embargo, el proceso más favorable para obtener este intermedio es a través de la estructura 9. Como ya hemos discutido en la anterior PES la barrera energética que conecta los mínimos 3 y 9 es de 169 kJ mol⁻¹, y la que conecta 9 y 4 es de 179 kJ mol⁻¹, ambas son mucho más bajas que la existente entre los aductos 2 y 4 (250 kJ mol⁻¹) (ver Figuras 3.48 y 3.49).

Desde el mínimo 4 van a tener lugar distintos caminos de reacción. De todos ellos el que menos energía necesita es la formación del aducto 6, en el cual el ión NH₄⁺ se encuentra interaccionando con la subunidad NCSeCa⁺. Este mínimo va a dar lugar a los dos canales de salida termodinámicamente más favorables de toda la superficie de energía potencial global, donde los iones que los componen son NH₄⁺ y [Ca,N,C,Se]⁺. En el canal más exotérmico de

los dos (-197 kJ mol^{-1}), el metal interacciona con los tres átomos de la subunidad NCSe, mientras que en el otro (-186 kJ mol^{-1}), el metal únicamente se encuentra unido al átomo de selenio.

Los mecanismos de pérdida de las moléculas neutras, NH_3 y HNCS , tienen su origen en el mínimo 4, bien directamente, o bien a través de la formación de los intermedios 5 y 7. La diferencia entre estos dos mínimos es la conectividad del metal, en el mínimo 5 el Ca se encuentra unido al átomo de selenio, y en el caso del mínimo 7 el Ca se encuentra unido al átomo de nitrógeno. Ambas estructuras se dirigen hacia los fragmentos $[\text{Ca-NH}_3]^{2+} + \text{HNCS}$, o bien, a través de un canal de disociación complementario, hacia la pérdida de NH_3 y $[\text{CaSeCNH}]^{2+}$ (desde el aducto 5) o $[\text{CaN(H)CSe}]^{2+}$ (desde el aducto 7). Estos tres mecanismos son termodinámicamente desfavorables. Este resultado explica la baja intensidad de los picos correspondientes a estos canales (ver Figura 3.46). Por ello, podemos concluir que la pérdida de fragmentos neutros no van a ser los mayoritarios dentro del proceso de fragmentación del sistema selenourea- Ca^{2+} .

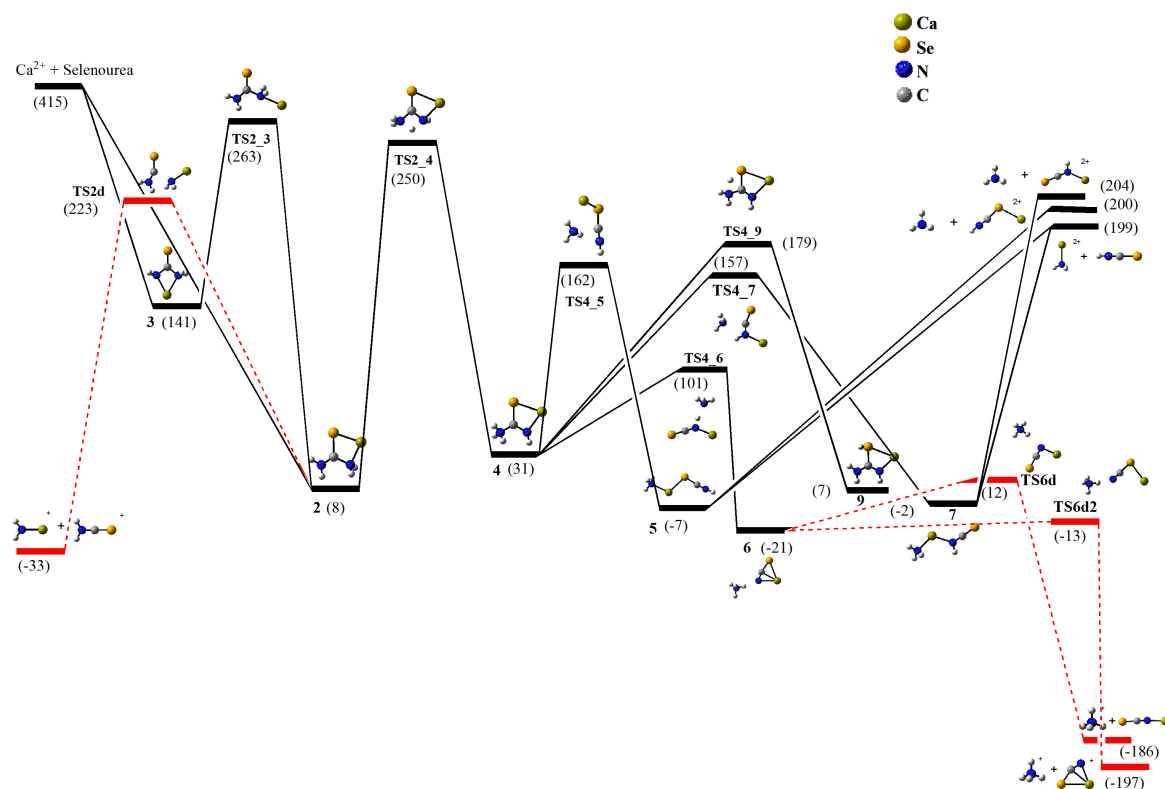


Figura 3.49: Perfil de energía potencial de las reacciones del complejo selenourea- Ca^{2+} con origen en el mínimo global 2. Las líneas sólidas negras indican mecanismos asociados a la pérdida de fragmentos neutros. En rojo y discontinuas las líneas que corresponden a los procesos de explosión coulombiana. Energías relativas en kJ mol^{-1} .

3.2.3.4. Comparación entre los sistemas: urea- Ca^{2+} , tiourea- Ca^{2+} y selenourea- Ca^{2+}

Basándonos en nuestros estudios previos, nos parece relevante llevar a cabo una comparación de la reactividad molecular de los sistemas $[\text{Ca(U)}]^{2+}$, $[\text{Ca(TU)}]^{2+}$ y $[\text{Ca(SeU)}]^{2+}$.

Globalmente podemos decir que la reactividad de la selenourea es similar a la de la tiourea, y ambas difieren sensiblemente de la de la urea.

La gran mayoría de las diferencias entre la urea y sus análogos que contienen S y Se tienen su origen en la gran disparidad existente entre los valores de la energía de ionización correspondientes, siendo para la urea (10.27 eV) [21] considerablemente mayor que para la tiourea (8.50 eV) [21] y para la selenourea (7.80 eV, estimada a nivel B3LYP/6-311+G(3df,2p)). De acuerdo con esto, el proceso de formación del radical catión del ligando sólo se va a producir para los sistemas $[\text{Ca}(\text{TU})]^{2+}$ y $[\text{Ca}(\text{SeU})]^{2+}$, no observándose el pico correspondiente para la urea.

En los sistemas tiourea- Ca^{2+} y selenourea- Ca^{2+} la pérdida de moléculas neutras son procesos minoritarios. De hecho, la pérdida de NH_3 requiere mucha más energía que la transferencia protónica que da lugar al ión NH_4^+ . Esto es una diferencia con respecto a la reactividad del sistema $[\text{Ca}(\text{U})]^{2+}$, donde la energía requerida para formar el ión NH_4^+ o perder el amoníaco es similar. Por tanto, la formación de las especies doblemente cargadas es mucho más importante para la urea. Aunque, en los tres casos la pérdida de NH_4^+ es el proceso más favorable termodinámicamente.

Otra diferencia importante entre estos sistemas está relacionada con la explosión coulombiana que da lugar a los fragmentos $\text{CaXH}^+ + \text{H}_2\text{NCNH}^+$ ($\text{X}=\text{S}$ o Se). Mientras que para los sistemas tiourea- Ca^{2+} y selenourea- Ca^{2+} es uno de los más favorables, no se observa en el caso de la urea. Esto es consecuencia directa de la diferencia entre las barreras energéticas asociadas a la transferencia del hidrógeno desde los grupos amino hacia el grupo carbonilo (tiocarbonilo, selenocarbonilo). En la selenourea y tiourea las barreras energéticas para la transferencia de hidrógeno son similares tanto a las barreras de las explosiones coulombianas como a las de las transferencias de hidrógeno entre grupos amino. Sin embargo, para el sistema urea- Ca^{2+} la barrera de la transferencia 1,3-H es muy alta, por lo que el proceso asociado no es favorable. Esta diferencia refleja el hecho de que tanto los enetioles como los selenoles son mucho más estables que los correspondientes enoles [22, 44]. Además, después de la interacción B- Ca^{2+} el gap energético entre las formas ceto y enol decrece 58 kJ mol^{-1} para la selenourea, mientras que para la urea se incrementa en 11 kJ mol^{-1} .

Bibliografía

- [1] A. E. Reed, L. A. Curtiss, and F. J. Weinhold, *Chem. Rev.* **88**, 899 (1988).
- [2] R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules-A Quantum Theory* (Oxford University Press, Oxford, 1990).
- [3] A. D. Becke and K. E. Edgecombe, *J. Chem. Phys.* **92**, 5397 (1990).
- [4] S. Guillamont, J. Tortajada, J. Y. Salpin, and A. M. Lamsabhi, *Int. J. Mass. Spectrom* **243**, 2790 (2005).
- [5] N. G. Tsierkezos, D. Schroder, and H. Schwarz, *Int. J. Mass. Spectrom.* **235**, 33 (2004).
- [6] I. Corral, O. Mó, M. Yáñez, J. Y. Salpin, J. Tortajada, and L. Radom, *J. Phys. Chem. A* **108**, 10080 (2004).
- [7] I. Corral, O. Mó, M. Yáñez, J. Y. Salpin, J. Tortajada, D. Morán, and L. Radom, *Chem. Eur. J.* **129**, 6787 (2006).
- [8] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **98**, 5648 (1993).
- [9] C. Lee, W. Yang, and R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **37**, 785 (1988).
- [10] M. Head-Gordon, J. A. Pople, and M. J. Frisch, *Chem. Phys. Lett.* **153**, 503 (1988).
- [11] J. A. Pople, M. Head-Gordon, and K. Raghavachari, *J. Chem. Phys.* **87**, 5968 (1987).
- [12] P. Jayaweera, A. T. Blades, M. G. Ikononou, and P. Kebarle, *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 2452 (1990).
- [13] F. Wang, S. Ma, D. Zhang, and R. G. Cooks, *J. Phys. Chem. B* **102**, 2988 (1998).
- [14] J. L. M. Abboud, O. Mó, J. L. G. de Paz, M. Yáñez, M. Essefar, W. Bouab, M. El-Mouhtadi, R. Mokhlisse, E. Ballesteros, M. Herreros, H. Homan, C. Lopez-Mardomingo, and R. Notario, *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 12468 (1993).
- [15] M. Alcamí, O. Mó, and M. Yáñez, *Modeling Intrinsic Basicities: The Use of the Electrostatic Potentials and the Atoms in Molecules, Vol.3* (Elsevier, Amsterdam, 1996).
- [16] A. M. El-Nahas, N. Tajima, and K. Hirao, *Chem. Phys. Lett.* **318**, 333 (2000).
- [17] D. Schröder, H. Schwarz, J. Wu, and C. Wesdemiotis, *Chem. Phys. Lett.* **343**, 258 (2001).
- [18] A. Palacios, I. Corral, O. Mó, F. Martín, and M. Yáñez, *J. Chem. Phys.* **123**, (2005).

- [19] A. J. Stace, N. R. Walker, R. R. Wright, and S. Firth, *Chem. Phys. Lett.* **329**, 10071 (2000).
- [20] A. A. Shvartsburg and K. W. Siu, *Chem. Soc. Rev.* **123**, 10071 (2001).
- [21] in *NIST Chemistry Webbook. Standard Reference Database*, edited by P.J. Linstrom and W.G. Mallard (PUBLISHER, Gaithersburg MD, June 2005).
- [22] L. González, O. Mó, and M. Yáñez, *J. Phys. Chem. A* **101**, 9710 (1997).
- [23] W. Saenger, *Principles of Acid Structure* (Springer, New York, 1984).
- [24] W. L. Zhu, X. M. Luo, C. M. Puah, X. J. Tan, J. H. Shen, J. D. Gu, K. X. Chen, and H. L. Jiang, *J. Phys. Chem. A* **108**, 4008 (2004).
- [25] A. Kufelnicki, I. Kupinska, J. Jezierska, and J. Ochocki, *Pol. J. Chem.* **76**, 1559 (2002).
- [26] N. Russo, E. Sicilia, M. Toscano, and A. Grand, *Int. J. Quantum Chem.* **90**, 903 (2002).
- [27] M. Kabelac and P. Hobza, *J. Phys. Chem. B* **110**, 14515 (2006).
- [28] T. Marino, D. Mazzuca, M. Toscano, N. Russo, and A. Grand, *Int. J. Quantum Chem.* **107**, 311 (2007).
- [29] E. Rincón, P. Jaque, and A. Toro-Labbé, *J. Chem. Phys. A* **110**, 9478 (2006).
- [30] E. Rincón, M. Yáñez, A. Toro-Labbé, and O. Mó, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **9**, 2531 (2007).
- [31] B. Silvi and A. Savin, *Nature* **371**, 683 (1994).
- [32] A. M. Lamsabhi, O. Mó, M. Yáñez, and R. J. Boyd, *J. Chem. Theory Comput.* **4**, 1002 (2008).
- [33] A. M. Lamsabhi, M. Alcamí, O. Mó, W. Bouab, M. Esseffar, J. L. M. Abboud, and M. Yáñez, *J. Phys. Chem. A* **104**, 5122 (2000).
- [34] A. R. Katritzky, G. Baykut, S. Rachwal, M. Szafran, K. C. Caster, and J. Eyler, *J. Chem. Soc.* 1499 (1989).
- [35] M. T. Nguyen, A. K. Chandra, and T. Zeegers-Huyskens, *J. Chem. Soc.* **94**, 1277 (1998).
- [36] M. A. Kurinovich, L. M. Philips, S. Sharma, and J. K. Lee, *Chem. Commun.* 2354 (2002).
- [37] C. Trujillo, O. Mó, and M. Yáñez, *ChemPhysChem* **9**, 1715 (2008).
- [38] N. Russo, M. Toscano, and A. Grand, *J. Phys. Chem. A* **107**, 11533 (2003).
- [39] L. González, O. Mó, and M. Yáñez, *J. Phys. Chem. A* **103**, 1662 (1999).
- [40] A. Panda, G. Mugesh, H. B. Singh, and R. J. Butcher, *Organometallics* **18**, 1986 (1999).
- [41] M. T. Nguyen and D. Lee, *Org. Lett.* **3**, 3161 (2001).
- [42] P. Sanz, O. Mó, and M. Yáñez, *Chem. Eur. J.* **8**, 3999 (2002).

- [43] M. T. Nguyen, I. A. Guzei, and D. Lee, *J. Org. Chem.* **67**, 6553 (2002).
- [44] P. Sanz, O. Mó, and M. Yáñez, *New J. Chem.* **26**, 1747 (2002).
- [45] J. C. Guillemin, E. H. Riague, J. F. Gal, P. C. Maria, O. Mó, and M. Yáñez, *Chem. Eur. J.* **11**, 2145 (2005).
- [46] J. L. Dutton, H. M. Tuononen, M. C. Jennings, and P. J. Ragona, *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 12624 (2006).
- [47] M. P. Coles, *Curr. Org. Chem.* **10**, 1993 (2006).
- [48] J. K. Pearson and R. J. Boyd, *J. Phys. Chem. A* **112**, 1013 (2007).
- [49] J. K. Pearson and R. J. Boyd, *J. Phys. Chem. A* **111**, 3152 (2008).
- [50] A. H. Norbury, *Advan. Inorg. Chem. Radiochem.* **17**, 231 (1965).
- [51] S. Patai, *The chemistry of cyanates and their thio derivatives* (Wiley, New York, 1977).
- [52] W. E. Weaver and W. M. Whaley, *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 2115 (1946).
- [53] W. J. Franklin, R. L. Werner, and R. A. Ashby, *Spectrochim. Acta* **A-30**, 387 (1974).
- [54] W. J. Franklin and R. L. Werner, *Tetrahedron Lett.* 3003 (1965).
- [55] W. J. Franklin, R. L. Werner, and R. A. Ashby, *Spectrochim. Acta* **A-30**, 1293 (1974).
- [56] Y. Huang and R. Y. Chen, *Synth. Comm.* **30**, 377 (2000).
- [57] G. L. Sommen, A. Linden, and H. Heimgartner, *J. Org. Chem.* 3128 (2005).
- [58] G. Jonkers, R. Mooyman, and C. A. Delange, *Mol. Phys.* **43**, 147 (1981).
- [59] Y. M. Li, Z. M. Q. and Q. Sun, J. C. Zhao, H. Y. Li, and D. X. Wang, *Inorg. Chem.* **42**, 8446 (2003).
- [60] R. J. Richards, R. W. Davis, and M. C. L. Gerry, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **915**, (1980).
- [61] D. C. Frost, C. B. Macdonald, C. A. McDowell, and N. P. C. Westwood, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 4423 (1981).
- [62] G. Jonkers, O. Grabandt, R. Mooyman, and C. A. Delange, *J. Electron Spectr.* **26**, 147 (1982).
- [63] H. Leung, R. J. Suffolk, and J. D. Watts, *Chem. Phys.* **109**, 289 (1986).
- [64] J. K. Pearson, F. Q. Ban, and R. J. Boyd, *J. Phys. Chem. A* **109**, 10373 (2005).
- [65] C. Trujillo, O. Mó, M. Yáñez, J. Y. Salpin, and J. Tortajada, *J. Phys. Chem. B* **17**, 5479 (2008).
- [66] K. B. Wiberg, R. F. W. Bader, and C. D. H. Lau, *J. Am. Chem. Soc.* **109**, 985 (1987).
- [67] F. Fuster and B. Silvi, (2000, journal =).

- [68] D. Cremer and E. Kraka, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **96**, 612 (1984).
- [69] E. Gottscha, E. Kopp, and A. G. Lezius, .
- [70] W. Saenger and D. Suck, *J. Phys. Chem. A* **32**, 473 (1973).
- [71] A. R. Katritzky and M. Szafran, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. Perkin Trans.* **2**, 871 (1989).
- [72] A. Les and L. Adamowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 1504 (1990).
- [73] J. Leszczynski and K. Lammertsma, *J. Phys. Chem.* **95**, 3128 (1991).
- [74] B. Lesing and W. Saenger, *Naturforsch. C: Biosci.* **36**, 956 (1981).
- [75] R. Spezia, G. Tournois, T. Cartailier, J. Tortajada, and Y. Jeanvoine, *J. Phys. Chem. A* **110**, 9727 (2006).
- [76] T. C. Castle, R. I. Maurer, F. E. Sowrey, M. J. Went, C. A. Reynolds, E. J. L. McInnes, and P. J. Blower, *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 10040 (2003).
- [77] J. Conradie, E. Tangen, and A. Ghosh, *J. Inorg. Biochem.* **100**, 707 (2006).
- [78] P. Ramasami, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **775**, 87 (2006).
- [79] H. Pang, P. J. Skabara, S. Gordeyev, J. J. W. McDouall, S. J. Coles, and M. B. Hursthouse, *Chem. Mater.* **19**, 301 (2007).
- [80] A. L. nd J. Bertrán, *Tetrahedron Lett.* **22**, 775 (1981).
- [81] T. J. Zielinski, R. A. Poirier, M. R. Peterson, and I. G. Csizmadia, *J. Comput. Chem.* **4**, 419 (1983).
- [82] T. Yamabe, K. Yamashita, M. Kaminoyama, M. Koizumi, A. Tachibana, and K. Fukui, *J. Phys. Chem.* **88**, 1459 (1984).
- [83] L. Gorb and J. Leszczynski, *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 5024 (1998).
- [84] J. W. Gault, H. Audier, J. Fossey, and L. Radom, *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 6299 (1996).
- [85] A. J. Chalk and L. Radom, *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 7573 (1997).
- [86] L. Rodríguez-Santiago, O. Vendrell, I. Tejero, M. Sodupe, and I. Bertrán, *Chem. Phys. Lett.* **334**, 112 (2001).
- [87] m. K. Shukla and J. Leszczynski, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **771**, 149 (2006).
- [88] J. S. Kwiatkowski and J. Leszczynski, *J. Mol. Struct.* **376**, 325 (1996).
- [89] A. M. Lamsabhi, T. E. Messaoudi, M. Esseffar, M. Alcamí, and M. Yáñez, *New J. Chem.* **26**, 711 (2002).
- [90] F. Freeman and H.Ñ. Po, *J. Phys. Chem. A* **110**, 7904l (2006).

- [91] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. M. Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, P. Salvador, J. J. Dannenberg, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople, *Gaussian 03, Revision E.01* (Gaussian, Inc., Wallingford, 2003).
- [92] M. Alcamí, O. Mó, and M. Yáñez, *Mass Spectrom. Rev.* **20**, 195 (2001).
- [93] C. Trujillo, O. Mó, and M. Yáñez, *Org. Biomol. Chem.* **5**, 3092 (2007).
- [94] M. A. Kurinovich and J. K. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 6258 (2000).
- [95] T. M. Miller, S. T. Arnold, A. A. Viggiano, and A. E. S. Miller, *J. Phys. Chem. A* **108**, 3439 (2004).
- [96] T. J. Shi, A. C. Hopkinson, and K. W. M. Siu, *Chem. Eur. J.* **13**, 1142 (2007).
- [97] H. Tapiero, D. M. Townsend, and K. D. Tew, *Biomedicine and Pharmacotherapy* **57**, 134 (2003).
- [98] C. Trujillo, O. Mó, M. Yáñez, J. Y. Salpin, and J. Tortajada, *ChemPhysChem* **8**, 1330 (2007).

Capítulo 4

Conclusiones

A lo largo de esta memoria hemos ido viendo las distintas interacciones que se pueden producir entre los metales doblemente cargados y las bases neutras, y cómo el intercambio de un heteroátomo de la base produce cambios sustanciales tanto en las estructuras como en el patrón de la reactividad.

De la interacción del Ca^{2+} , el Mg^{2+} y el Cu^{2+} con las bases neutras urea y tiourea concluimos que para los alcalinotérreos la interacción B-M es esencialmente electrostática, mientras que para el metal de transición existe cierto carácter covalente nada despreciable. Además, debido a las diferencias existentes para estos metales en la segunda energía de ionización, siendo mucho mayor para el Cu^{2+} , la asociación que se produce entre la urea y tiourea con el mismo da lugar a la oxidación de la base, no siendo así para el caso de los metales alcalinotérreos.

Del estudio de la reactividad de la tiourea y selenourea frente al Ca^{2+} , y de la posterior comparación con el estudio previo de la urea podemos concluir que al cambiar el heteroátomo ($\text{X}=\text{O}$, S , Se) se producen significativas diferencias tanto en las geometrías como en la reactividad de los complejos. Tanto en la TU como en la SeU la pérdida de especies neutras deja de tener importancia con respecto a la urea. Además, debido a la diferencia en la energía de ionización de las bases, siendo para la urea mucho mayor, el proceso de formación del catión radical de la base sólo se produce para los sistemas $[\text{Ca}(\text{TU})]^{2+}$ y $[\text{Ca}(\text{SeU})]^{2+}$.

Cuando estudiamos los grupos carbonilo, tiocarbonilo y selenocarbonilo en un entorno cíclico como son el uracilo, los tiouracilos y los selenouracilos surgen distintas conclusiones. En primer lugar podemos predecir que las formas oxo van a ser la más estables en fase gas para todos los casos. Cuando pasamos a solución acuosa las barreras energéticas de los demás tautómeros decrecen significativamente, aunque no lo suficiente. También podemos concluir que los selenouracilos poseen una basicidad similar a la de los uracilos y tiouracilos, sin embargo la acidez se incrementa notablemente cuando pasamos del uracilo a los selenouracilos.

De la interacción de los compuestos cíclicos con el Ca^{2+} en primer lugar destacamos que la asociación del metal con el oxígeno se encuentra favorecida con respecto al azufre y al selenio. Además, esta interacción tiene un efecto catalítico muy notable sobre los procesos de tautomerización de estos compuestos. De hecho, los tautómeros enol-enetiol del uracilo y sus tioderivados que no se observan en fase gas, los correspondientes complejos con el Ca^{2+} se presentan experimentalmente accesibles.

Aunque los datos presentados en esta memoria dan una idea general de la problemática

estudiada, ésta requeriría incluir también los siguientes estudios: por un lado completar el estudio de los sistemas tiourea- Ca^{2+} y selenourea- Ca^{2+} con un análisis de la cinética de ambas reacciones, estando ya terminada para el caso de la urea [1]; por otro, realizar un análisis tanto experimental como teórico de las fragmentaciones de los sistemas uracilo- Ca^{2+} y tiouracilos- Ca^{2+} . Estos dos puntos son los que empezaremos a tratar en un futuro.

Bibliografía

- [1] Cimas, A.; Gámez, J. A.; Mó, O.; Yáñez, M. y Salpin, J. Y. *Chem. Phys. Lett.*, **456** (2008), 156.

Apéndice

Artículo I

The importance of the oxidative character of doubly charged metal cations in binding neutral bases. $[\text{Urea-M}]^{2+}$ and $[\text{thiourea-M}]^{2+}$ ($\text{M} = \text{Mg}, \text{Ca}, \text{Cu}$) complexes

Cristina Trujillo, Al Mokhtar Lamsabhi, Otilia M6 and Manuel Y6ñez

Received 19th February 2008, Accepted 26th March 2008

First published as an Advance Article on the web 30th April 2008

DOI: 10.1039/b802907e

Different analysis of the electron density, namely AIM, ELF and NBO, yield coherent descriptions of the bonding in $[\text{urea-M}]^{2+}$ and $[\text{thiourea-M}]^{2+}$ ($\text{M} = \text{Mg}, \text{Ca}, \text{Cu}$) complexes, whose geometries have been optimized at the B3LYP/6-311+G(d,p) level of theory. The interactions of these two bases with the alkaline-earth dications are essentially electrostatic, whereas the bonding with Cu^{2+} has a non-negligible covalent character. As a consequence and in spite of the fact that Cu^{2+} has practically the same ionic radius as Mg^{2+} , the calculated Cu^{2+} binding energies are about 1.5 and 2 times larger than Mg^{2+} and Ca^{2+} binding energies, respectively. The main difference, however, between Mg^{2+} or Ca^{2+} with respect to Cu^{2+} complexes is due to the fact that Cu^{2+} is able to oxidize the base. Hence, both $[\text{urea-Cu}]^{2+}$ and $[\text{thiourea-Cu}]^{2+}$ complexes can be viewed as the interaction between $\text{urea}^{+\bullet}$ or $\text{thiourea}^{+\bullet}$ radical cations and Cu^{+} .

Introduction

The last two decades witnessed an increased interest in the investigation of the interactions between doubly charged ions (normally metals) and organic basis,^{1–42} because, with the advent of electrospray mass spectrometry techniques,⁴³ it has been possible to generate, isolate and study a broad variety of doubly charged complexes in the gas phase, that is, in the absence of any significant perturbation from the media. The stability of some of these complexes was not free of controversy, since its detection in the gas phase using conventional mass spectrometry techniques was not an easy task. This was indeed the case of the $\text{H}_2\text{O-Cu}^{2+}$ complexes, whose existence was predicted on theoretical grounds,¹³ but denied a little after through the use of mass spectrometry techniques.⁴⁴ Later on, it was reported in two independent papers that this species does exist in the gas phase,^{15,16} and posterior theoretical studies showed it to have a lifetime so large that it can be considered a “normally” bound species.⁴⁵ Nevertheless, in general, the attachment of transition metal dications to an organic base (B) is immediately followed by a deprotonation of the system, so that only $[\text{Cu-(B-H)}]^+$ singly charged species are observed in the gas phase.^{25,46} This is not the case, however, when dealing with alkaline-earth dications like Ca^{2+} , where $[\text{Ca-B}]^{2+}$ are easily detected. As a matter of fact, the unimolecular reactivity of complexes between Ca^{2+} and different organic bases, namely urea, glycine and thiourea have been reported in the literature.^{21,33,42} The main factor behind this dissimilarity between transition metals and alkaline-earth metals is the significant difference between their

second ionization energies, which is much larger for the former than for the latter. The first consequence of the large recombination energy of Cu^{2+} is that its attachment to an organic molecule is immediately followed by its oxidation,^{10,36,40} and in most cases the $[\text{Cu-B}]^{2+}$ complexes can be viewed as the interaction between Cu^{+} and the $\text{B}^{+\bullet}$ radical cation.⁴⁷ This cannot happen when the cation is Ca^{2+} due to its much smaller recombination energy. Quite often also the structures of the complexes are significantly different, which seems to indicate the existence of different bonding interactions. The aim of this paper is to analyze these bonding differences in detail by using as suitable examples complexes involving urea and thiourea, which present basic sites belonging to a different row of the periodic system. We have also considered it of interest to include Mg^{2+} in this survey, because, differently from Ca^{2+} , its ionic radius (0.73 Å) is almost identical to that of Cu^{2+} (0.72 Å).

Computational methods

The geometries of $[\text{urea-M}]^{2+}$ and $[\text{thiourea-M}]^{2+}$ ($\text{M} = \text{Mg}, \text{Ca}, \text{Cu}$) complexes were optimized using the hybrid density functional B3LYP method, which combines the Becke's three-parameter nonlocal hybrid exchange potential⁴⁸ with the nonlocal correlation functional of Lee, Yang and Parr.⁴⁹ These calculations were performed using the 6-311+G(d,p) basis set for all atoms in the system. The harmonic vibrational frequencies of the different stationary points found have been calculated at the same level of theory in order to identify them as local minima of the potential energy surface and to evaluate the zero-point energy (ZPE), which was scaled by the empirical factor 0.985.⁵⁰ Using CCSD(T) calculations as a reference it has been shown²² that for water- Cu^{2+} complexes the symmetry and nature of the ground state depend on the functional

Departamento de Química, C-9, Universidad Autónoma de Madrid, Cantoblanco, 28049 Madrid, Spain. E-mail: manuel.yanez@uam.es; Fax: +34 91-497-5238

used, B3LYP being the one that provides results in better agreement with CCSD(T) ones. Hence, we decided to carry out an assessment of our calculations on Cu^{2+} complexes, using the most stable $[\text{urea-Cu}]^{2+}$ adduct as a suitable model system. In this assessment we have optimized the geometry of the complex using the same basis set as in our B3LYP calculations and the B3LYP, MP2^{51,52} and QCISD methods.⁵³ Although there are slight differences between the optimized geometry parameters, the essential features (lack of symmetry, bent COCu arrangement) are common to all optimized structures, and therefore we can safely assume that our B3LYP calculations will not differ significantly from others with a different degree of mixing of exact and DFT exchange functional. All these calculations were carried out using unrestricted formalism, but in all cases the spin contamination, as reflected in the expected value of S^2 was very small. All these calculations were performed by using the Gaussian-03 suite of programs.⁵⁴

The bonding in these complexes was analyzed by means of the NBO partitioning technique,⁵⁵ the atoms in molecules (AIM) theory,⁵⁶ and the electron localization function (ELF) theory.⁵⁷ The NBO approach permits to analyze the bonding in terms of localized hybrids and lone-pairs obtained as local block eigenvectors of the one-particle density matrix, as well as in terms of the interactions between occupied and unoccupied MOs through a second-order perturbation analysis of the Fock matrix. These NBO calculations were carried out allowing for the detection of three-center bonding. The Wiberg bond orders (BO) were also evaluated in the framework of this approach.

A comparison of the molecular graphs, defined as the ensemble of bond critical points (BCP) and bond paths, of the complexes under investigation and the isolated bases

usually provides useful information on the bonding perturbation caused by the metal cation association. As a matter of fact, changes in the electron density at the different BCPs is a good measure of bond activation (usually associated with a decrease of this electron density) or bond reinforcement (usually associated with an increase in the electron density).^{58,59} Although the individual values of the electron density at the different bond critical points may vary with the basis set, it has been proved⁶⁰ that trends observed in these values do not depend on the extension of the basis set used to obtain the electron density.

ELF⁵⁷ is a function which becomes large in regions of space where electron pairs, either bonding or lone pairs, are localized. The function is conveniently scaled between [0,1], thereby mapping from the very low (0) to very high (1) electron localization regimes. In general, an ELF value around 0.80 defines isosurfaces which provide clear pictures of the regions of electron localization in molecules. The attraction basins of ELF have been successfully related to key bonding concepts, such as core, valence, and lone-pair regions, while their populations and synaptic orders have been related to bond order. ELF grids and basin integrations have been computed with the TopMod package.⁶¹

Results and discussion

Structures

The optimized geometries of $[\text{urea-M}]^{2+}$ and $[\text{thiourea-M}]^{2+}$ ($M = \text{Mg}, \text{Ca}, \text{Cu}$) complexes are presented in Fig. 1.

Three different adducts may be formed depending on the type and number of basic centers the metal dication interacts with. In all cases, with the only exception of Mg^{2+} , the global minimum

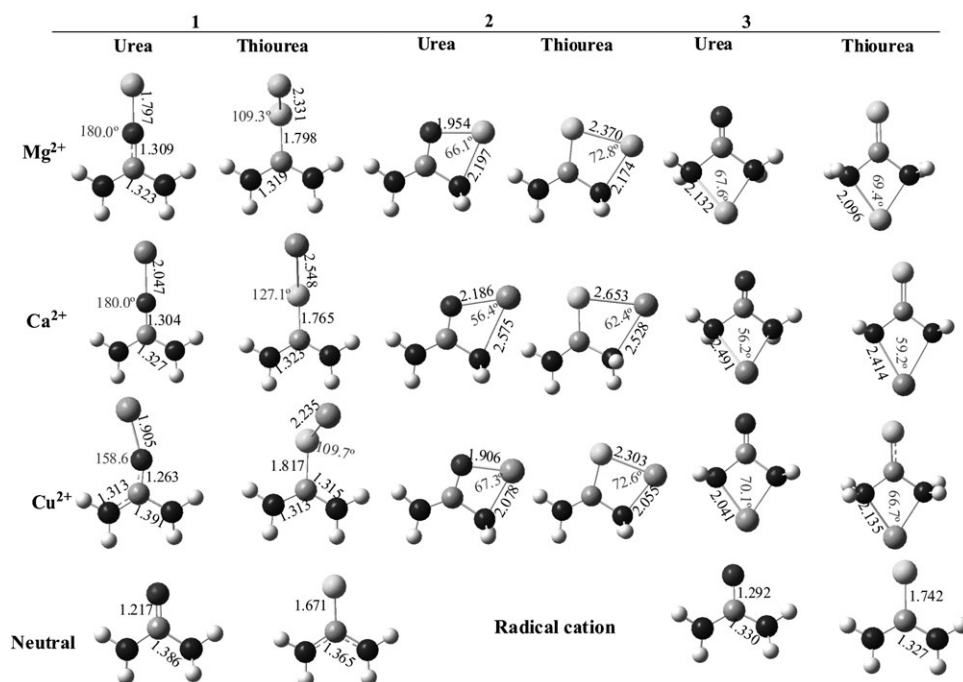


Fig. 1 B3LYP/6-311 + G(d,p) optimized geometries of urea, thiourea and their Mg^{2+} , Ca^{2+} and Cu^{2+} complexes. Bond lengths in Å and bond angles in degrees.

corresponds to structure **1**, in which the metal ion interacts only with the O (or S) atom, although the local minima in which the metal bridges between this heteroatom and one of the amino groups is only slightly higher in energy (from 0.7 to 7.1 kcal mol⁻¹). Only in the case of thiourea-Mg²⁺ this bridged structure **2**, is found to be slightly lower (3.0 kcal mol⁻¹) in energy than adduct **1**. In all cases the third local minimum, **3**, in which the metal ion interacts with the two amino nitrogens simultaneously, lies (from 25 to 41 kcal mol⁻¹) much higher in energy. For the sake of simplicity we will carry out the bonding analysis in those complexes in which the metal is only attached to O or S. In Fig. 1 we have also included the neutral bases and their radical cations for the sake of comparison.

The first conspicuous fact in Fig. 1 is the different structure of [urea-X]²⁺ (X = Mg, Ca) with respect to [urea-Cu]²⁺ complexes. The former exhibits C_{2v} symmetry, with the metal perfectly aligned with the C=O bond, while the latter is a C₁ complex, in which Cu lies in the plane of the molecule, forming an angle of 158.6° with the C=O bond. At the same time, the C-NH₂ bond in *cis* position with respect to Cu is significantly shorter than the one in *trans* position. These dissimilarities between Mg²⁺ and Ca²⁺ complexes with respect to Cu²⁺ adducts are much smaller as far as complexes with thiourea are concerned. [Thiourea-M]²⁺ (M = Mg, Ca) adducts have C_s symmetry, with the metal lying in the plane which bisects the NCN bond and forming an angle of 109.3° and 127.1° with the C=S bond, respectively. The [thiourea-Cu]²⁺ adduct does not have C_s symmetry because the metal does not lie strictly in the plane that bisects the NCN bond angle, and the two CN bonds are rather similar but not strictly equal. As we shall discuss in the forthcoming sections, these dissimilarities reflect important differences in the bonding within these systems, which cannot be traced by just analyzing bond lengths, and more sophisticated analysis such as AIM, NBO or ELF are required to achieve real insight into bonding differences.

Nature of bonding

The interactions between the alkaline-earth dications and urea and thiourea are essentially electrostatic, as revealed by the absence of V(M,O) or V(M,S) (M = Mg, Ca) basins in the corresponding ELF (see Fig. 2). This is coherent with the small value of the electron density (see Fig. 3 where the corresponding molecular graphs have been plotted) and with the positive value of the energy density at the O-M (S-M) BCP. Also consistently, the NBO analysis does not show the existence of any covalent bond between these metals and the basic site of the corresponding base.

The situation is slightly different as far as Cu²⁺ complexes are concerned. These dissimilarities are more apparent in the case of the [thiourea-Cu]²⁺ adduct, where a V(S,Cu) basin is located, indicating the existence of a covalent interaction between both atoms, with a total population of 2.38 e (see Table 1). NBO analysis also shows the existence of a S-Cu covalent bond with a BO equal to 0.5 and with a very large participation of a p orbital in sulfur (90%) and the 4s in Cu. This interaction can actually be viewed as a dative bond from one of the sulfur lone-pairs into the empty 4s orbital of the metal cation.

Although no V(O,Cu) basin could be located in [urea-Cu]²⁺ complexes, the partial covalent character of the O-Cu interaction is mirrored in the electron density at the corresponding BCPs which is 22% and 26% larger in Cu²⁺ than in Mg²⁺ and Ca²⁺ urea adducts, respectively. For S-Cu bonds in thiourea complexes these differences become 40% and 42%, respectively, reflecting the much higher polarizability of the sulfur atom, and the lower ionization energy of thiourea (7.9 eV)⁶² when compared with urea (9.8 eV).⁶² The fact that in Cu²⁺ complexes the energy density at the O-Cu or the S-Cu BCPs is slightly negative ratifies the partial covalent character of these bonds. Hence, in spite of the fact that Cu²⁺ has practically the same ionic radius as Mg²⁺, the calculated Cu²⁺ binding energy to urea or thiourea is more than 1.5 times larger than Mg²⁺ binding energy and twice as large as Ca²⁺ binding energy (see Table 2). It is worth noting that these binding energies are quite large due to the twofold charge of the metal ion.

Bonding rearrangements upon dication association

As expected, metal cation attachment triggers a significant reorganization of the electron density of the base. The differences between Cu²⁺ and Mg²⁺ or Ca²⁺ are actually dramatic, because the recombination energy of Cu²⁺ (20.29 eV) is much larger than those of Mg²⁺ (15.46 eV) and Ca²⁺ (12.03 eV). Hence, while the association of Cu²⁺ both to urea and thiourea is followed by an oxidation of the base, no oxidation of the base is observed upon Mg²⁺ or Ca²⁺ association. An inspection of the electron density of [urea-Cu]²⁺ and [thiourea-Cu]²⁺ complexes shows that they can actually be viewed as the result of the association of Cu⁺ to the corresponding urea⁺• and thiourea⁺• radical cations. In fact, the NBO natural charges indicate that in [urea-Cu]²⁺ and [thiourea-Cu]²⁺, the metal bears a net positive charge close to unity (1.1 and 0.96, respectively). More importantly, an analysis of the spin density reveals that in both complexes the spin density on Cu is nearly zero (0.07 and 0.08, respectively), as it would correspond to a Cu⁺ monocation, whereas the unpaired electron is on the urea or thiourea moiety, mostly localized on the oxygen and sulfur atoms, respectively. Of course, this is not the case for Mg and Ca containing adducts, where the net natural charge on the metal is very close to 2.0 (1.93 for Mg and 1.92 for Ca), when bonded to urea. Only for thiourea complexes these net charges differ more from 2.0 (1.62 for Mg and 1.82 for Ca), reflecting, as mentioned above, the much higher polarizability of the sulfur atom, and the lower ionization energy of thiourea when compared to urea; but still no oxidation of the base takes place. In spite of this, there are significant polarization effects that are well reflected both in the ELF and in the topology of the electron density.

Actually, the metal dication strongly polarizes the basic center lone-pairs and, as a consequence, the population of the lone-pair basins increases on going from the isolated neutral base to the base within the complex. This polarization triggers a significant depopulation of the V(C,O) basin (see Table 1), which is also mirrored in a decrease in the electron density at the corresponding BCP and in a significant decrease of the BO (from 1.65 in isolated urea to 1.12 and 1.15 in the

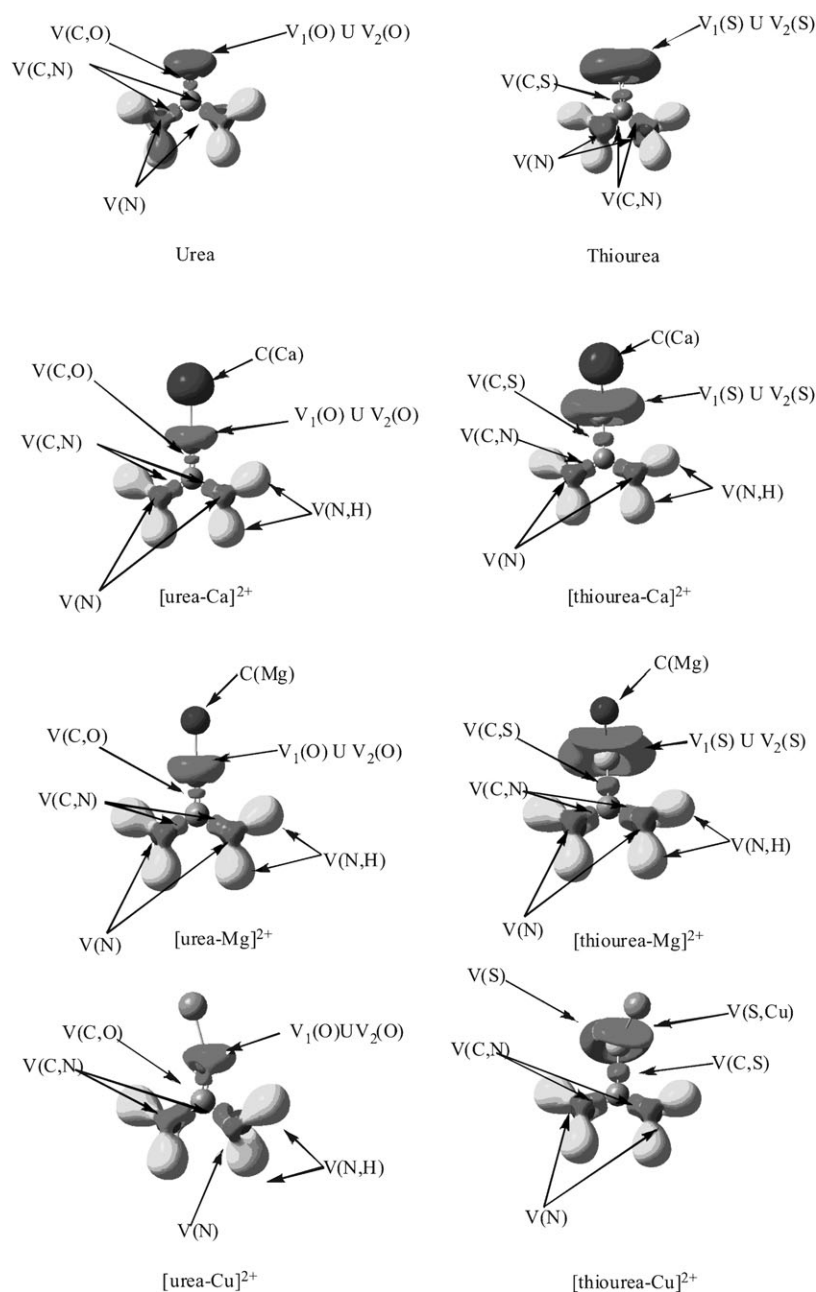


Fig. 2 Three-dimensional representations of ELF isosurfaces with ELF = 0.80 for urea, thiourea and their Mg^{2+} , Ca^{2+} and Cu^{2+} complexes. $\text{V}(\text{N},\text{H})$ basins are associated with NH bonds, $\text{V}(\text{N})$ basins are associated with N lone-pairs. $\text{V}(\text{C},\text{O})$, $\text{V}(\text{C},\text{N})$ and $\text{V}(\text{C},\text{S})$ basins are associated with C=O, C–N and C=S bonds. $\text{C}(\text{Ca})$ and $\text{C}(\text{Mg})$ are associated with the Ca and Mg metal cores, respectively.

Mg^{2+} and Ca^{2+} complexes, respectively). Hence, this bond in urea undergoes a non negligible lengthening (7%) upon Mg^{2+} and Ca^{2+} association (*ca.* 0.09 Å), and the corresponding stretching frequencies appear red-shifted by more than 200 cm^{-1} (see Table 3). This electron density polarization leads to an increase of the conjugation of the N lone-pairs which is reflected in an increase both of the population of the $\text{V}(\text{C},\text{N})$ basins (see Table 1) and of the electron density at the corresponding BCPs (see Fig. 3), while the population of the $\text{V}(\text{N}1)$ and $\text{V}(\text{N}2)$ basins (associated with the lone-pairs) decreases. As a consequence of this enhanced conjugation the amino groups, which in the neutral are pyramidalized

(the sum of the bond angles around the nitrogen being 347.4°), become completely planar in the complex. Both, the symmetric and the asymmetric combinations of the C–N stretching frequencies appear blue-shifted accordingly (*ca.* 300 and 125 cm^{-1} , respectively). Similar effects, although less intense, are observed in the case of thiourea (see Fig. 1 and Tables 1 and 3), reflecting the fact that most of the polarization effects are concentrated on the sulfur valence density and therefore they are transmitted to a lesser degree to the rest of the molecule.

The bonding perturbation of urea upon Cu^{2+} attachment is markedly different that the one observed in Mg^{2+} and Ca^{2+}

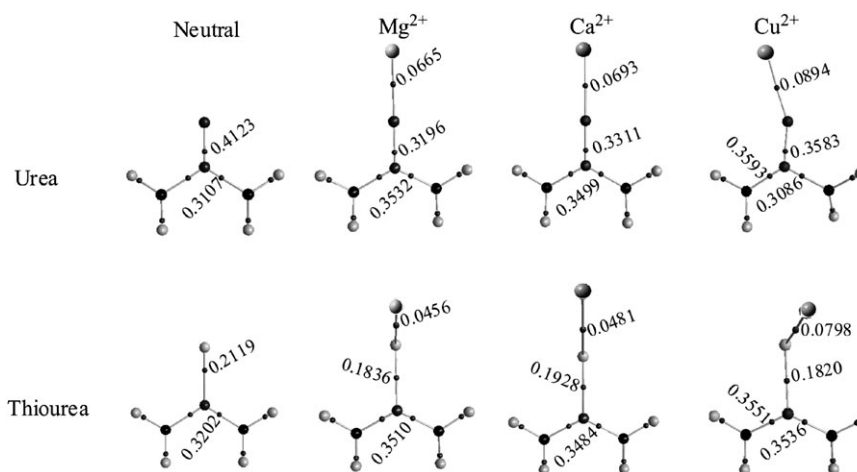


Fig. 3 Molecular graphs of urea, thiourea and their Mg^{2+} , Ca^{2+} and Cu^{2+} complexes **1**. Electron densities at the BCPs are in a.u.

adducts. As mentioned above, Cu^{2+} association leads to a symmetry breaking and in $[\text{urea-Cu}]^{2+}$ adduct, one of the C–N bonds becomes reinforced and shorter, while the other becomes longer and weaker. In fact, the ELF shows only one $V(\text{N})$ basin in the complex (see Fig. 2). Also, in spite of the fact that the interaction of Cu^{2+} with the base is stronger, the lengthening of the C=O bond is smaller than that found upon Mg^{2+} or Ca^{2+} association. These peculiarities can be understood if one takes into account that, as indicated above, the association of Cu^{2+} to urea triggers the oxidation of the base. Hence, we can envisage the formation of the $[\text{urea-Cu}]^{2+}$ adduct as the result of two effects, (i) the oxidation of the base and (ii) the rearrangement which the radical cation $\text{urea}^{+\bullet}$ undergoes upon interaction with Cu^{+} . The ionization of urea leads to a radical cation, in which the unpaired electron is localized on the carbonyl oxygen. This leads to a significant decrease of the C=O BO (which in $\text{urea}^{+\bullet}$ is only 1.20) and to an increase of the CN BOs (from 1.10 in the neutral to 1.33 in the radical cation) through an enhanced delocalization of the N lone-pairs. This means that after ionization, only one

oxygen lone-pair actually remains in $\text{urea}^{+\bullet}$ and therefore Cu^{+} interacts specifically with this lone-pair, yielding a bent COCu arrangement. The dative bond from the oxygen lone-pair towards an empty 4s-3d hybrid orbital in Cu^{+} triggers a significant conjugation of the *cis* amino group, which becomes planar, while the other, which does not participate in the delocalization any longer, undergoes a certain pyramidalization and its BO decreases to 1.11. The strong NCO conjugation in the $[\text{urea-Cu}]^{2+}$ adduct is also reflected in the larger value of the C=O and C–N BOs (1.32 and 1.44, respectively) with respect to the values in the isolated $\text{urea}^{+\bullet}$ radical cation. It is worth noting that, accordingly, the C=O bond in $[\text{urea-Cu}]^{2+}$ is actually shorter than in $\text{urea}^{+\bullet}$ radical cation, and therefore, also shorter than in $[\text{urea-Mg}]^{2+}$ and $[\text{urea-Ca}]^{2+}$ adducts. This strong NCO conjugation is also reflected in the molecular force-field of the complex, since the CO and the CN stretching displacements appear coupled as symmetric and asymmetric combinations (see Table 3), whereas the CN bond, involving the N atom which does not participate in the conjugation appears red-shifted.

The asymmetry of both C–N bonds is also mirrored in the population of the corresponding $V(\text{C},\text{N})$ basins (see Table 1) and in the populations of the basins associated with the oxygen lone-pairs which are no longer equal.

The asymmetry in $[\text{thiourea-Cu}]^{2+}$ complex is much less evident. Since sulfur is much more polarizable than oxygen, in this case, as already mentioned, a covalent bond is formed by donation of one of the S lone-pairs into the empty 4s orbital of Cu. Since sulfur is much “softer” than oxygen it acts as a buffer of the polarization effects caused by the metal cation, and these effects are not transmitted to the rest of the molecule in a significant amount. Hence, in this case, the conjugation of the near amino group is much smaller than in urea and both

Table 1 Populations ($N(e)$) of the localization basins of $[\text{urea-M}]^{2+}$ and $[\text{thiourea-M}]^{2+}$ ($M = \text{Mg}, \text{Ca}, \text{Cu}$) complexes

	Neutral	Mg^{2+}	Ca^{2+}	Cu^{2+}
Urea				
V1(O)	2.77	3.05	2.98	2.54
V2(O)	2.77	3.05	2.98	3.17
V(C,O)	2.26	1.66	1.74	1.86
V(C,N1)	2.46	2.52	2.47	3.82
V(C,N2)	2.46	2.52	2.47	2.28
V(N1)	1.50	1.38	1.46	— ^a
V(N2)	1.50	1.38	1.46	0.66
Thiourea				
V1(S)	2.85	3.06	3.00	3.05
V2(S)	2.85	3.06	3.00	— ^b
V(C,S)	1.94	1.94	1.99	1.96
V(C,N1)	2.09	2.91	2.88	3.00
V(C,N2)	2.09	2.91	2.88	3.03
V(N1)	1.80	0.78	0.85	0.69
V(N2)	1.80	0.78	0.85	0.64
V(S,Cu)				2.38

^a The $V(\text{N1})$ basin disappears in the Cu^{2+} complex. ^b The $V2(\text{S})$ basin becomes a $V(\text{S},\text{Cu})$ basin in the Cu^{2+} complex.

Table 2 B3LYP/6-311 + G(d,p) calculated binding energies (in kcal mol^{−1})

	Urea	Thiourea
Mg^{2+}	138.0	157.2
Ca^{2+}	107.1	123.2
Cu^{2+}	219.1	242.1

Table 3 Calculated harmonic vibrational frequencies (in cm^{-1}) for urea, thiourea and their complexes with Mg^{2+} , Ca^{2+} and Cu^{2+}

	Urea	[Urea-Mg] $^{2+}$	[Urea-Ca] $^{2+}$	[Urea-Cu] $^{2+}$
C=O Stretch	1786	1569	1558	1261 ^a
C–N Asym. stretch	1405	1712	1704	1539 ^b
C–N Sym. stretch	950	1075	1061	946 ^c
	Thiourea	[Thiourea-Mg] $^{2+}$	[Thiourea-Ca] $^{2+}$	[Thiourea-Cu] $^{2+}$
C=S Stretch	1405	1409	1416	1408
C–N Asym. stretch	1420	1698	1687	1704
C–N Sym. stretch	1405	1409	1426	1408

^a Symmetric combination of C=O and C–N stretching displacements. ^b Asymmetric combination of C=O and C–N stretching displacements. ^c C–N stretching involving the amino group which does not participate in the conjugation.

C–N bonds are almost equal. The consequence is that, from a structural point of view the [thiourea-Cu] $^{2+}$ adduct resembles closely the corresponding [thiourea-Mg] $^{2+}$ and [thiourea-Ca] $^{2+}$ ones, even though the bonding pattern is significantly different.

Concluding remarks

Different analysis of the electron density, namely AIM, ELF and NBO, yield coherent descriptions of the bonding in [urea-M] $^{2+}$ and [thiourea-M] $^{2+}$ (M = Mg, Ca, Cu) complexes. The interactions of these two bases with the alkaline-earth dications are essentially electrostatic, whereas the bonding with Cu^{2+} has a non-negligible covalent character. As a consequence and in spite of the fact that Cu^{2+} has practically the same ionic radius as Mg^{2+} , the calculated Cu^{2+} binding energies are about 1.5 and 2 times larger than Mg^{2+} and Ca^{2+} binding energies, respectively. The main difference, however, between Mg^{2+} or Ca^{2+} with respect to Cu^{2+} complexes is due to the fact that Cu^{2+} is able to oxidize the base. Hence, both [urea-Cu] $^{2+}$ and [thiourea-Cu] $^{2+}$ complexes can be viewed as the interaction between urea $^{+\bullet}$ or thiourea $^{+\bullet}$ radical cations and Cu^+ . The oxidation of the base strongly favors the deprotonation of these complexes, explaining why in gas-phase reactions between doubly-charged transition metal ions (M^{2+}) and neutral bases (B), mostly [(B–H)M] $^+$ monocations are experimentally detected. An examination of the charge distribution in these complexes shows that the hydrogen atoms of the amino group which is *trans* with respect to the metal and which does not conjugate with the carbonyl group, bear a higher net positive charge, and hence we can assume that this center will be the most acidic one. Sulfur acts as a buffer of the polarization produced by the cation, and the effects on the rest of the molecule are smaller in [thiourea-M] $^{2+}$ than in [urea-M] $^{2+}$ complexes.

Acknowledgements

This work has been partially supported by the DGI Project No. BQU2003-00894, and by the Project MADRISOLAR, Ref.: S-0505/PPQ/0225 of the Comunidad Autónoma de Madrid. AML acknowledges a Juan de la Cierva contract of the MEC of Spain. A generous allocation of computing time at the CCC of the UAM is also acknowledged.

References

- 1 G. Frenking, W. Koch, D. Cremer, J. Gauss and J. F. Liebman, *J. Phys. Chem.*, 1989, **93**, 3397–3410.
- 2 D. Duflot, J.-M. Robbe and J.-P. Flament, *J. Chem. Phys.*, 1995, **102**, 355–363.
- 3 B. S. Freiser, *Organometallic Ion Chemistry*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1996.
- 4 J. V. Burda, J. Sponer, J. Leszczynski and P. Hobza, *J. Phys. Chem. B*, 1997, **101**, 9670–9677.
- 5 S. Petrie and L. Radom, *Int. J. Mass Spectrom.*, 1999, **192**, 173–183.
- 6 M. Beyer, E. R. Williams and V. E. Bondybey, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 1565–1573.
- 7 D. Schröder and H. Schwarz, *J. Phys. Chem. A*, 1999, **103**, 7385–7394.
- 8 B. Song, J. Zhao, R. Griesser, C. Meiser, H. Sigel and B. Lippert, *Chem.–Eur. J.*, 1999, **5**, 2374–2387.
- 9 J. Sponer, M. Sabat, J. V. Burda, J. Leszczynski and P. Hobza, *J. Phys. Chem. B*, 1999, **103**, 2528–2534.
- 10 J. Bertrán, L. Rodríguez-Santiago and M. Sodupe, *J. Phys. Chem. B*, 1999, **103**, 2310–2317.
- 11 M. Peschke, A. T. Blades and P. Kebarle, *Int. J. Mass Spectrom.*, 1999, **187**, 685–699.
- 12 F. Rogalewicz, G. Ohanessian and N. Gresh, *J. Comput. Chem.*, 2000, **21**, 963–973.
- 13 A. M. El-Nahas, N. Tajima and K. Hirao, *Chem. Phys. Lett.*, 2000, **318**, 333–339.
- 14 M. Peschke, A. T. Blades and P. Kebarle, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 10440–10449.
- 15 D. Schröder, H. Schwarz, J. Wu and C. Wesdemiotis, *Chem. Phys. Lett.*, 2001, **343**, 258–264.
- 16 A. A. Shvartsburg and K. W. M. Siu, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 10071–10075.
- 17 S. Petrie, *J. Phys. Chem. A*, 2002, **106**, 7034–7041.
- 18 I. Corral, O. Mó, M. Yáñez, A. Scott and L. Radom, *J. Phys. Chem. A*, 2003, **107**, 10456–10461.
- 19 N. Russo, M. Toscano and A. Grand, *J. Phys. Chem. A*, 2003, **107**, 11533–11538.
- 20 F. Rogalewicz, G. Louazel, Y. Hoppilliard and G. Ohanessian, *Int. J. Mass Spectrom.*, 2003, **228**, 779–795.
- 21 I. Corral, O. Mó, M. Yáñez, J.-Y. Salpin, J. Tortajada and L. Radom, *J. Phys. Chem. A*, 2004, **108**, 10080–10088.
- 22 J. Poater, M. Sola, A. Rimola, L. Rodríguez-Santiago and M. Sodupe, *J. Phys. Chem. A*, 2004, **108**, 6072–6078.
- 23 D. Schröder, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 1329–1331.
- 24 T. J. Shi, G. Orlova, J. Z. Guo, D. K. Bohme, A. C. Hopkinson and K. W. M. Siu, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 7975–7980.
- 25 N. G. Tsierkezos, D. Schroder and H. Schwarz, *Int. J. Mass Spectrom.*, 2004, **235**, 33–42.
- 26 A. Palacios, F. Martín, O. Mó, M. Yáñez and Z. B. Maksic, *Phys. Rev. Lett.*, 2004, **92**, 133001.
- 27 M. Belcastro, T. Marino, N. Russo and M. Toscano, *J. Mass Spectrom.*, 2005, **40**, 300–306.
- 28 B. J. Duncombe, L. Puskar, B. H. Wu and A. J. Stace, *Can. J. Chem.*, 2005, **83**, 1994–2004.
- 29 I. Corral, O. Mó, M. Yáñez and L. Radom, *J. Phys. Chem. A*, 2005, **109**, 6735–6742.

- 30 T. J. Shi, J. F. Zhao, A. C. Hopkinson and K. W. M. Siu, *J. Phys. Chem. B*, 2005, **109**, 10590–10593.
- 31 S. Guillaumont, J. Tortajada, J.-Y. Salpin and A. M. Lamsabhi, *Int. J. Mass Spectrom.*, 2005, **243**, 279.
- 32 I. Georgieva, N. Trendafilova, L. Rodriguez-Santiago and M. Sodupe, *J. Phys. Chem. A*, 2005, **109**, 5668–5676.
- 33 I. Corral, O. Mó, M. Yanez, J. Y. Salpin, J. Tortajada, D. Moran and L. Radom, *Chem.–Eur. J.*, 2006, **12**, 6787–6796.
- 34 N. C. Polfer, J. Oomens, D. T. Moore, G. von Helden, G. Meijer and R. C. Dunbar, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 517–525.
- 35 A. M. Lamsabhi, M. Alcamí, O. Mó, M. Yáñez and J. Tortajada, *J. Phys. Chem. A*, 2006, **110**, 1943–1950.
- 36 A. Rimola, L. Rodriguez-Santiago and M. Sodupe, *J. Phys. Chem. B*, 2006, **110**, 24189–24199.
- 37 A. M. Lamsabhi, M. Alcamí, O. Mó, M. Yáñez, J. Tortajada and J. Y. Salpin, *ChemPhysChem*, 2007, **8**, 181–187.
- 38 D. R. Carl, R. M. Moision and P. B. Armentrout, *Int. J. Mass Spectrom.*, 2007, **265**, 308–325.
- 39 O. Mó, M. Yáñez, J. Y. Salpin and J. Tortajada, *Mass Spectrom. Rev.*, 2007, **26**, 474–516.
- 40 E. Rincón, M. Yáñez, A. Toro-Labbé and O. Mó, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2007, **9**, 2531–2537.
- 41 A. Rimola, L. Rodriguez-Santiago, P. Ugliengo and M. Sodupe, *J. Phys. Chem. B*, 2007, **111**, 5740–5747.
- 42 C. Trujillo, O. Mó, M. Yáñez, J. Y. Salpin and J. Tortajada, *ChemPhysChem*, 2007, **8**, 1330.
- 43 P. Jayaweera, A. T. Blades, M. G. Ikononou and P. Kebarle, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 2452–2454.
- 44 A. J. Stace, N. R. Walker, R. R. Wright and S. Firth, *Chem. Phys. Lett.*, 2000, **329**, 173–175.
- 45 A. Palacios, I. Corral, O. Mó, F. Martín and M. Yáñez, *J. Chem. Phys.*, 2005, **123**, 014311–014315.
- 46 S. Guillaumont, J. Tortajada, J. Y. Salpin and A. M. Lamsabhi, *Int. J. Mass Spectrom.*, 2005, **243**, 279–293.
- 47 A. M. Lamsabhi, O. Mó, M. Yáñez, M. Alcamí and J. Tortajada, *ChemPhysChem*, 2004, **5**, 1871.
- 48 A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 1372–1377.
- 49 C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, 1988, **37**, 785.
- 50 A. P. Scott and L. Radom, *J. Phys. Chem.*, 1996, **100**, 16502–16513.
- 51 J. S. Binkley and J. A. Pople, *Int. J. Quantum Chem.*, 1975, **9**, 229–236.
- 52 J. A. Pople and R. Seeger, *J. Chem. Phys.*, 1975, **62**, 4566.
- 53 J. A. Pople, M. Head-Gordon and K. Raghavachari, *J. Chem. Phys.*, 1987, **87**, 5968–5975.
- 54 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. J. A. Montgomery, T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez and J. A. Pople, *GAUSSIAN 03*, Gaussian Inc., Wallingford, CT, 2003.
- 55 A. E. Reed, L. A. Curtiss and F. Weinhold, *Chem. Rev.*, 1988, **88**, 899–926.
- 56 R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*, Clarendon Press, Oxford, 1990.
- 57 A. D. Becke and K. E. Edgecombe, *J. Chem. Phys.*, 1990, **92**, 5397–5403.
- 58 M. Alcamí, O. Mó, M. Yáñez, J. L. M. Abboud and J. Elguero, *Chem. Phys. Lett.*, 1990, **172**, 471–477.
- 59 M. Alcamí, O. Mó and M. Yáñez, *Mass Spectrom. Rev.*, 2001, **20**, 195–245.
- 60 P. Sanz, O. Mó, M. Yáñez and J. Elguero, *ChemPhysChem*, 2007, **8**, 1950–1958.
- 61 S. Noury, X. Krokidis, F. Fuster and B. Silvi, *Comput. Chem.*, 1999, **23**, 597–604.
- 62 *NIST Chemistry Webbook. Standard Reference Database Number 69*, ed. P. J. Linstrom and W. G. Mallard, National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD 20899, 2005 (<http://webbook.nst.gov>), Release June 2005.

Artículo II

Gas-Phase Reactions Between Thiourea and Ca^{2+} : New Evidence for the Formation of $[\text{Ca}(\text{NH}_3)]^{2+}$ and Other Doubly Charged Species

Cristina Trujillo,^[a] Otilia Mó,^[a] Manuel Yáñez,^{*,[a]} Jean-Yves Salpin,^{*,[b]} and Jeanine Tortajada^[b]

The gas-phase reactions between Ca^{2+} and thiourea are investigated by means of electrospray ionization/mass spectrometry experiments. The MS/MS spectra of $[\text{Ca}(\text{thiourea})]^{2+}$ complexes show the appearance of new doubly charged species formed by the loss of NH_3 and HNCS . Other intense peaks at m/z 43, 56, 60, 73, 76 and 98 are also observed, and assigned to monocations produced in different coulomb-explosion processes. The structures and bonding characteristics of the different stationary points of the $[\text{Ca}(\text{thiourea})]^{2+}$ potential energy surface (PES) were theoretically studied by DFT calculations carried out at B3LYP/cc-pWCVTZ

level. The analysis of the topology of this PES permits to propose different mechanisms for the loss of ammonia and HNCS , and to identify, the m/z 43, 56, 60, 73, 76 and 98 peaks as H_2NCNH^+ , CaNH_2^+ , H_2NCS^+ , CaSH^+ , thiourea⁺ and CaNCS^+ ions respectively. There are significant dissimilarities between the reactivity of urea and thiourea, which are related to the lower ionization energy of the latter, and to the fact that thioenols are intrinsically more stable than enols with respect to the corresponding keto forms.

Introduction

Most of the experiments in gas-phase ion chemistry deal with singly charged species. However, in recent years, due to the development of electrospray ionization (ESI) techniques, the number of studies on the interaction of divalent cations with neutral molecules in the gas-phase has grown significantly.^[1–27] Although monosolvated dications, such as $\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})^{2+}$, $\text{Cu}(\text{NH}_3)^{2+}$ or $\text{Pb}(\text{H}_2\text{O})^{2+}$, have been detected in the gas phase,^[6, 18, 25] and their lifetimes have been predicted to be extremely large when they are in the lower vibrational states,^[28] most of the doubly charged species formed by association of a dication to a neutral system are stabilized through the interaction with several neutral or solvent molecules, so in some cases there is a critical minimum size of the cluster for the multiply charged species to be detected by usual mass spectrometry techniques. As a matter of fact, when dealing with transition metal dications, the simple adducts ML^{2+} in which the metal associates with a single neutral molecule are very often not seen. This is the case for instance when dealing with Cu^{2+} and different bases. The oxidative character of the metal dication leads to the formation of the corresponding ligand radical cation L^+ , which exhibits a much greater acidity than the neutral system. Consistently, what is detected in the gas phase are the $[(\text{L}-\text{H})\text{M}]^+$ monocations produced by the deprotonation of this radical cation.

This is not the case however when dealing with alkaline-earth dications such as Ca^{2+} . The recombination energy of Ca^{2+} is much smaller than those of most of the transition metal dications (the second ionization energy being much smaller for Ca than for most of the transition metals) and

therefore its oxidative character much smaller. The consequence is that CaL^{2+} dications may be detected in the gas phase. This is indeed the case when the ligand is urea^[29] or the first amino acid, glycine.^[30] This finding prompted us to initiate a systematic investigation of the reactions of Ca^{2+} with different bases of biochemical relevance, since the importance of divalent alkaline-earth metal dications (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Ba^{2+}) in many biological processes is well established.^[31–35]

Previous investigations have shown^[29] that in the reactions between Ca^{2+} and urea, coulomb explosions play a crucial role, although also new doubly charged species, such as $\text{H}_3\text{NCa}^{2+}$ and HNCOCa^{2+} , are produced in the reactions through unimolecular fragmentations, in which HNCO and neutral ammonia, respectively are lost. Interestingly, replacing an amino group by a hydroxyl group in the base, which is the difference between urea and glycine, changes the reactivity

[a] C. Trujillo, Prof. O. Mó, Prof. M. Yáñez
Departamento de Química, C-9. Universidad Autónoma de Madrid
Cantoblanco, 28049 Madrid (Spain)
Fax: (+34) 91-497-5238
E-mail: manuel.yanez@uam.es

[b] Dr. J.-Y. Salpin, Prof. J. Tortajada
Laboratoire Analyse et Modélisation pour la Biologie et l'Environnement
Université d'Evry Val d'Essonne, CNRS
Bâtiment Maupertuis, Boulevard François Mitterrand
91025 Evry (France)
Fax: (+33) 1-69-47-76-55
E-mail: jean-yves.salpin@univ-evry.fr

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://www.chemphyschem.org> or from the author.

pattern completely and only coulomb explosions are observed experimentally.^[30] The aim of this paper is to investigate the reactivity pattern when the basic site of the system is a second-row atom by studying the reactions of Ca^{2+} with thiourea (TU). Besides, like urea, thiourea has an undoubted relevance from the biological point of view. As a matter of fact, thiourea itself influences the photosynthesis of some species,^[36] protects against oxidative damage^[37,38] and some of its derivatives behave as radical scavengers^[39] or inhibit virus replication.^[40–42] Therefore, investigating whether the intrinsic reactivity of thiourea versus Ca^{2+} exhibits some peculiarities with respect to that shown by urea, is of great interest.

To get a complete picture of these reactivity patterns it is useful to combine the experimental information on the products distribution obtained by means of mass spectrometry techniques with a theoretical survey on the bonding and on the topology of the potential energy surface (PES) that connects the reactants with the products. For this purpose, in a previous paper^[43] we have carried out an assessment of theoretical procedures for the description of the interactions between neutral molecules and Ca^{2+} . In that paper we have concluded that the B3-LYP density functional method associated with a cc-pWCVTZ basis set expansion provides a good compromise between accuracy and computational cost in the calculation of structures and binding energies for Ca^{2+} complexes. Hence, this is the theoretical scheme used herein, in combination with electrospray ionization mass spectrometry experiments.

Experimental and Computational Methods

Electrospray mass spectra were recorded on a QSTAR PULSAR i (Applied Biosystems/MDS Sciex) hybrid instrument (QqTOF) fitted with a nanospray source to minimize transfer-line contamination. Several μL of aqueous mixtures of calcium chloride ($5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) and thiourea ($10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) were nanosprayed ($20\text{--}50 \text{ nL min}^{-1}$) using borosilicate emitters (Proxeon). Samples were ionized using a 900 V nanospray needle voltage and the lowest possible nebulizing gas pressure (tens of millibars). The declustering potential (DP, also referred to as “cone voltage”), defined as the difference in potentials between the orifice plate and the skimmer (grounded), ranged from 0 to 40 V. The operating pressure of curtain gas (N_2) was adjusted to 0.7 bar by means of an electronic board (pressure sensors), as a fraction of the N_2 inlet pressure. To improve ion transmission and subsequently sensitivity during the experiments, collision gas (CAD, N_2) was present at all times for collisional focusing in both the Q0 (ion guide preceding Q1 and located just after the skimmer) and Q2 (collision cell) sectors. For MS/MS spectra, ions of interest were mass selected using quadrupole Q1, and allowed to collide with nitrogen gas at various collision energies ranging from 8 eV to 14 eV in the laboratory frame (the collision energy is given by the difference between the potentials of Q0 and Q2), with the resulting fragments separated by the time-of-flight (TOF) analyzer after orthogonal injection. Low gas pressures (typically $1\text{--}2 \times 10^{-5} \text{ mbar}$) were used to limit multiple ion–molecule collisions. Thiourea and calcium salt were purchased from Aldrich and were used without further purification. All the measurements presented hereafter were carried out in 100% water purified with a Milli-Q water purification system.

Computational Details: The geometries of neutral thiourea as well as those of the different stationary points of the $[\text{Ca}(\text{TU})]^{2+}$ potential energy surface were optimized using the B3LYP^[44,45] density functional theory (DFT) approach, combined with cc-pWCVTZ^[46,47] basis sets, which includes core-correlation functions which are important for the accurate treatment of alkaline earth metal oxides and hydroxides, as well as for the accurate calculation of Ca^{2+} binding energies.^[43] The same theoretical scheme has been used to obtain their harmonic vibrational frequencies, used to classify the stationary points found as local minima or transition states, and to estimate the corresponding zero-point energy (ZPE) corrections, which were scaled by the empirical factor 0.985.^[48] To assess the connectivity between each transition state and the minima to which it evolves we have used the intrinsic reaction coordinate (IRC) procedure as implemented in the Gaussian 03 suite of programs.^[49]

Binding energies were calculated, at the same levels of theory used for geometry optimizations, as the difference between the energy of the most stable $[\text{Ca}(\text{TU})]^{2+}$ complex and the energy of urea, in its most stable conformation and the energy of Ca^{2+} , after including the ZPE corrections.

The bonding within the different local minima was analyzed by evaluating the molecular graph of the most stable $[\text{Ca}(\text{TU})]^{2+}$ and by calculating the corresponding energy density contour map, within the framework of the atoms in molecules (AIM) theory.^[50] The relative changes in the charge density at the different bond critical points give information on the bonding perturbation undergone by the base, upon Ca^{2+} association. On the other hand, the sign of the energy density within each bonding region clearly indicates the covalent or ionic nature of the interaction.

Results and Discussion

Mass Spectrometry

For thiourea, the experimental conditions allowing the doubly-charged complex to be observed with a significant abundance are different from those adopted for the Ca^{2+} /urea system. First, a very low cone voltage ($\text{DP} = 0 \text{ V}$) had to be used. Regardless of the DP value, the overwhelming species is the calcium hydroxide CaOH^+ species (m/z 57). An ion at m/z 75, attributed to $\text{CaOH}^+ \cdot \text{H}_2\text{O}$ is also observed in significant abundance. Interaction between thiourea and calcium ion gives rise to both singly- and doubly-charged complexes. Only one doubly-charged adduct, namely the $[\text{Ca}(\text{thiourea})]^{2+}$ ion (m/z 58), is detected with a relative abundance of c.a. 10%. However, even with the DP parameter set to 0 V, its observation is not straightforward and preliminary optimization of the metal: thiourea ratio was necessary. This is achieved by varying the concentration of the metal while keeping that of thiourea constant ($10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$), the DP value being fixed at 0 volts. In these conditions, the highest intensity of the m/z 58 ion has been obtained with a 5:1 ratio. Singly charged complexes of general formula $[\text{Ca}(\text{TU})_n\text{--H}]^+$ ($n = 1\text{--}3$) are detected at m/z 115, 191 and 267. An additional intense ion corresponds to protonated thiourea (m/z 77).

Increasing the DP results in significant changes in the electrospray spectrum. First, the $[\text{Ca}(\text{thiourea})]^{2+}$ complex quickly disappears. While CaOH^+ remains the base peak, increasing

the cone voltage induces various in-source fragmentation processes. As a matter of fact, the $[\text{Ca}(\text{TU})_2-\text{H}]^+$ (m/z 191) and $[\text{Ca}(\text{TU})_3-\text{H}]^+$ (m/z 267) dissociate according to elimination of intact TU units, as checked by complementary MS/MS experiments. This results in the small increase of the intensity of the $[\text{Ca}(\text{TU})-\text{H}]^+$ ion (m/z 115). In turn, this latter species eliminates a molecule of ammonia to give rise to a peak at m/z 98. A similar process occurs from protonated thiourea, resulting in an intense m/z 60 ion at high DP. Note that both m/z 60 and 98 ions could also correspond to dissociation of the doubly charged $[\text{Ca}(\text{thiourea})]^{2+}$ ion, as detailed below.

We will now focus on the $[\text{Ca}(\text{TU})]^{2+}$ MS/MS spectra. These spectra have been recorded at $\text{DP}=0$ V. A typical CID spectrum for the $[\text{Ca}(\text{TU})]^{2+}$ species is given in Figure 1. Note that

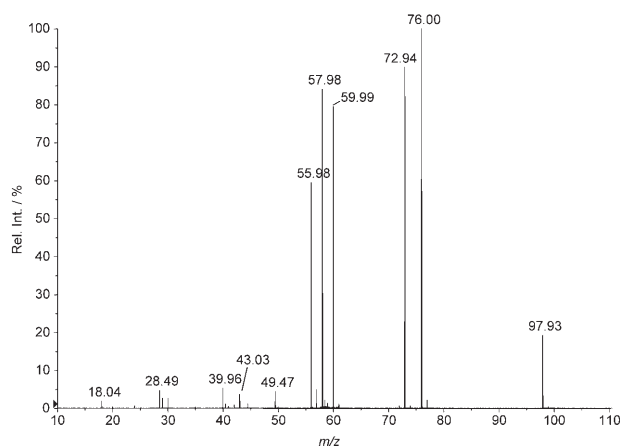
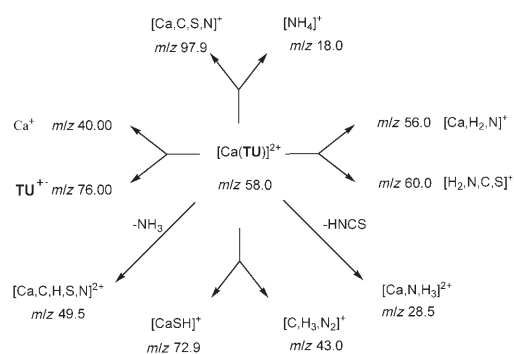


Figure 1. Low-energy CID spectrum of the $[\text{Ca}(\text{thiourea})]^{2+}$ complex recorded at $\text{DP}=0$ V and $E_{\text{lab}}=11$ eV.

on our instrument and for this particular system, the smallest collision energy in the laboratory frame (E_{lab}) for which sufficient amount of fragment ions can reach the detector, is 8 eV, and at this value dissociation of the parent ions occurs quite extensively, its relative abundance being already about 61%. E_{lab} was scanned from 8 to 14 eV. This corresponds to center-of-mass collision energies (E_{CM}) ranging from 3.11 to 5.44 eV, N_2 being used as target gas (see the corresponding breakdown graph given in Figure 1S of the Supporting Information). The $[\text{Ca}(\text{TU})]^{2+}$ complex dissociates according to either neutral losses generating new dications, or through several Coulomb explosion processes. Like for urea, elimination of ammonia is observed, which gives rise to an ion at m/z 49.5. Two additional neutral molecules are eliminated. The first one is $[\text{H},\text{N},\text{C},\text{S}]$, giving rise to an ion at m/z 28.5. The second one corresponds to the loss of the intact thiourea, but the bare dication (m/z 20) is only observed for E_{lab} values greater than 11 eV (4.28 eV in the center-of-mass frame). All the other fragments observed in the MS/MS spectrum (namely m/z 18, 40, 43, 56, 60, 73, 76 and 98) arise from four distinct Coulomb explosion processes, that is, fragmentation of the $[\text{Ca}(\text{TU})]^{2+}$ dication into two monocations. All the fragmentations are summarized in Scheme 1, together with the chemical formula postulated for each fragment ion.



Scheme 1. Fragmentations of the $[\text{Ca}(\text{TU})]^{2+}$ dication.

Unlike with urea, elimination of neutral molecules never prevails. For comparison, only two Coulomb explosions are observed with urea, which presently correspond to the 18/98 and 56/60 pairs. The most striking feature is the occurrence of a dissociative electron transfer between the ligand and the metallic center, giving rise to Ca^+ (m/z 40) and radical cation of thiourea (m/z 76.0). The fourth coulomb explosion, characteristic of this system leads to the calcium thiohydroxyl cation $[\text{CaSH}]^+$ at m/z 72.9 and concomitant formation of the organic ion $[\text{C},\text{H}_3,\text{N}_2]^+$ (m/z 43).

Partner peaks arising from the Coulomb explosion processes should have in principle the same intensity. However, as it was already found for the urea- Ca^{2+} system, the lightest ions (m/z 18, 40, 43 and 58) are systematically less intense than the heaviest ones (m/z 98, 76, 73, 60, respectively). This effect is particularly pronounced for the three first pairs. Similar findings have been also previously reported for alcohols^[51] and acetonitrile.^[52] This phenomenon has been interpreted in terms of different radial ion energies, with the lighter ions generated by the Coulomb explosion gaining most of the radial energy and therefore having a much higher velocity than the relatively high mass ions. This can result in an unstable ion trajectory within the instrument and explains why lighter ions are detected in the MS/MS spectrum with smaller abundance. This effect may be even more pronounced in our QqTOF instrument, the lightest ions being less effectively transferred into the TOF region during the orthogonal injection step, because of their higher velocity.

Finally, note that the MS/MS spectra of all the singly-charged $[\text{Ca}(\text{TU})_n-\text{H}]^+$ complexes have also been recorded. Their MS/MS spectra appear to be much simpler. The $[\text{Ca}(\text{TU})-\text{H}]^+$ ion MS/MS spectrum exhibits only fragment ions obtained by elimination of ammonia. The higher homologues are characterized by loss of up to $n-1$ thiourea units.

Structure and Bonding

The most stable $[\text{Ca}(\text{TU})]^{2+}$ adduct, **1**, corresponds to a structure in which the metal dication is attached to the thiocarbonyl sulfur atom. It is worth noting that for both urea and thiourea the most basic site to protonation is the carbonyl^[53] and the thiocarbonyl group,^[54] respectively. At variance with urea, adduct **1** is only 2.9 kJ mol^{-1} lower in energy than form **2** in

which the metal dication bridges between the thiocarbonyl sulfur atom and one of the amino nitrogens (see Figure 2). Another important difference between both bases is that, while in the $[\text{Ca-urea}]^{2+}$ most stable complex, the metal dication lies

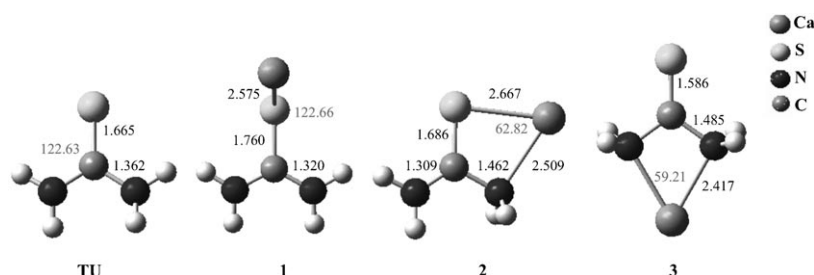


Figure 2. Optimized geometries for the most stable thiourea- Ca^{2+} adducts. Bond lengths are in Ångströms and bond angles in degrees. For the sake of comparison we have included also the optimized geometry of the isolated thiourea.

in the same plane of the molecule, in $[\text{Ca}(\text{TU})]^{2+}$ complex **1**, Ca^{2+} locates in the plane that bisects the NCN angle of the base and forms an angle of 120° with the $\text{C}=\text{S}$ bond. The preference of bent structures for thioderivatives versus the preference of linear arrangements for the corresponding oxygen containing counterparts has been already reported for other metal monocations.^[55] This is essentially a consequence of the different size of the basic center lone pairs. In the carbonyl group both lone pairs are small and the cation locates between both to enhance polarization effects. In thiocarbonyl groups the sulfur lone pairs are much larger and the specific interaction with a single lone pair is clearly favored.

Similarly to what was found for urea,^[29] a third local minimum, **3**, 128 kJ mol^{-1} less stable than **1**, corresponds to a complex in which Ca^{2+} bridges between both amino groups (see Figure 2).

Ca^{2+} -thiourea interactions are essentially electrostatic as revealed by the positive value of the energy density in the region between the two interacting subunits. It is worth noting however that the energy density contour maps for the two most stable adducts **1** and **2**, show a strong polarization of the valence shell density of sulfur toward the metal dication, and also of the nitrogen lone pair in the latter (see Figure 2S of the Supporting Information). This polarization affects directly the $\text{C}=\text{S}$ bond, but it is transmitted also to the other bonds of the base. A comparison of the molecular graphs of neutral thiourea and the two most stable Ca^{2+} /thiourea complexes shows in both adducts, **1** and **2**, a decrease in the electron density at the $\text{C}=\text{S}$ bond critical point, which lengthen by 0.095 and 0.019 Å, respectively. Concomitantly, in structure **1** the aforementioned polarization leads to an increase of the conjugation of the nitrogen lone-pair of the amino groups, which become strictly planar. Accordingly, the electron density at the $\text{C}-\text{N}$ bond critical points (bcps) increases and the $\text{C}-\text{N}$ bonds shorten by 0.041 Å. In complex **2**, the $\text{C}-\text{N}$ bond directly interacting with the metal becomes significantly (0.054 Å) longer and the electron density at the bcp significantly smaller, whereas the other $\text{C}-\text{N}$ bond becomes significantly reinforced,

with a bond length 0.053 Å shorter and a greater electron density at the bcp. These changes are also reflected in the stretching frequencies. The $\text{C}=\text{S}$ stretching frequencies in complexes **1** and **2** appear 83 and 41 cm^{-1} red-shifted, respectively with

respect to the neutral compound. As far as the $\text{C}-\text{N}$ stretching frequencies are concerned, they appear coupled as symmetric and antisymmetric combinations both in the neutral and in complex **1**, and are blue-shifted by 10 and 140 cm^{-1} , respectively. In complex **2** however, they are decoupled, that of the amino group interacting with the metal dication being significantly red-shifted, while that of the free amino group is blue-shifted.

Reaction Mechanisms for the Unimolecular Reactions of $[\text{Ca}(\text{U})]^{2+}$ Complexes

As anticipated the potential energy surface (PES) corresponding to the unimolecular reactions of the $[\text{Ca}(\text{TU})]^{2+}$ system is very complicated. Hence, for the sake of clarity we will discuss first that part of the PES with origin in the global minimum **1** (see Figure 3). The first conspicuous fact of Figure 3 is that the most favorable process from the global minimum **1** is its isomerization, through an internal rotation of the SCa group, to yield the second local minimum **2**. Hence, it is reasonable to admit that both have an almost equal significance as far as the unimolecular reactivity of $[\text{Ca}(\text{TU})]^{2+}$ species is concerned. Hence, in the forthcoming sections we will also analyze in detail the PES with origin in this second local minimum.

In both Figures 3 and 4 we have distinguished the mechanisms associated with the loss of a neutral fragment (solid lines) from those which correspond to the formation of two monocations through Coulomb explosions (dashed lines).

Reaction Mechanisms with Origin in the Global Minimum **1**

Besides the aforementioned isomerization yielding complex **2**, three other reaction pathways have their origin in minimum **1**: i) a 1,3-H shift from one amino group towards the sulfur atom yielding the structure **8** through the transition state **TS1 8**, ii) a symmetric displacement of Ca towards the plane containing the two amino nitrogen leading to the adduct **3**, iii) its coulomb explosion through the transition state **TS1 d** giving rise to $\text{Ca}^+ + \text{thiourea}^+$.

Adduct **3** may also undergo a coulomb explosion, through an even lower activation barrier (**TS3 d**), to yield $\text{H}_2\text{NCA}^+ + \text{H}_2\text{NCS}^+$, which correspond to the peaks detected at m/z 56 and 60, respectively in the CID spectra. H_2NCA^+ can be also produced by the coulomb explosion of complex **8** (through **TS8 d**), the difference being the connectivity of the accompanying ion. Hence, according to our calculations, the m/z 60

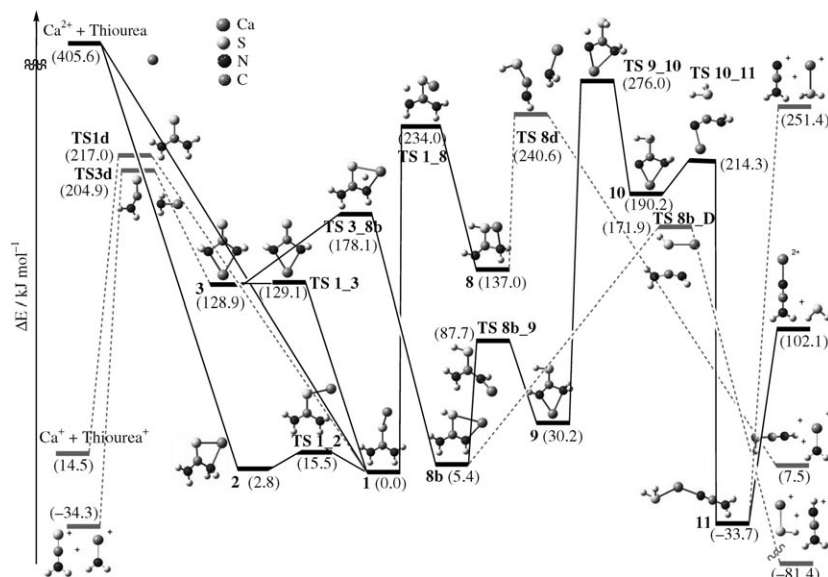


Figure 3. Energy profile of thiourea– Ca^{2+} reactions with origin in the most stable adduct 1. Dashed lines correspond to mechanisms associated with Coulomb explosions.

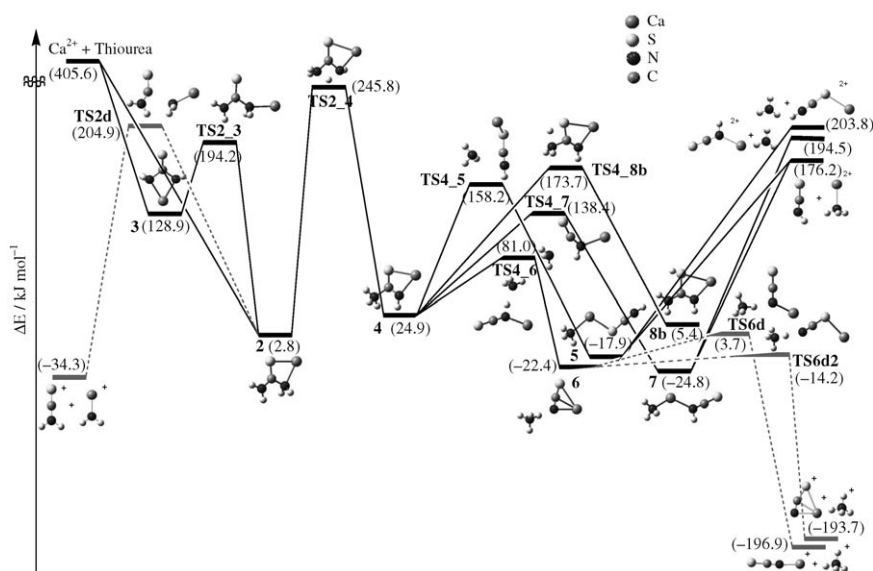


Figure 4. Energy profile of thiourea– Ca^{2+} reactions with origin in the second most stable adduct 2. Dashed lines correspond to mechanisms associated with Coulomb explosions.

peak might correspond to two different ions, namely H_2NCS^+ and HNCNH^+ , even though the former should be clearly dominant, because the corresponding process is more exothermic and the activation barrier associated with the coulomb explosion of species 3 is lower than that of species 8.

Adduct 3, may also evolve, through the **TS3 8b** transition state, to yield a quite stable local minimum **8b**. It is worth noting that this new minimum can be viewed as a conformer of species 8. As a matter of fact, in **8** Ca interacts with both the sulfur atom and the amino group, whereas in **8b**, it bridges the sulfur atom and the imino group, accounting for its enhanced stability. More importantly, species **8b** yields in a quite exothermic coulomb explosion, through an activation barrier of 166 kJ mol^{-1} , the $\text{CaSH}^+ + \text{H}_2\text{NCNH}^+$ product ions

observed experimentally. Actually, the peak corresponding to CaSH^+ (m/z 72.9) is among the more intense in the ESI spectra.

Minimum **8b**, may also finally yield, through the intermediates **9** and **10**, a very stable complex **11** in which the metal is connected to SH_2 and H_2NCN subunits. This species may dissociate either into $\text{SH}_2 + \text{H}_2\text{NCN}\text{Ca}^{2+}$ or into $\text{H}_2\text{SCa}^+ + \text{H}_2\text{NCN}^+$ (the dissociation into $\text{H}_2\text{SCa}^{2+} + \text{H}_2\text{NCN}$, being 37.7 kJ mol^{-1} higher in energy). Both processes are quite endothermic with respect to **11**. Furthermore, the activation barrier to go from **9** to **10** is the highest of the whole PES, and therefore neither the loss of SH_2 nor the formation of H_2SCa^+ ions should be observed, in agreement with the experimental findings.

Reaction Mechanisms with Origin in Adduct 2

The local minimum **2** can be formed either by a direct attachment of Ca^{2+} to thiourea in a rather exothermic process or, as mentioned above, by isomerization from the global minimum through a very low activation barrier. Once complex **2** is formed, if one excludes the $2 \rightarrow 1$ interconversion, the most favorable process is its isomerization through an internal rotation of the $\text{NH}_2\text{--Ca}$ moiety (see Figure 4), yielding the adduct **3**

whose unimolecular reactivity was already discussed in the previous section. A little higher is the activation barrier associated with the coulomb explosion of **2** giving rise to the $\text{H}_2\text{N}\text{Ca}^+ + \text{H}_2\text{NCS}^+$ singly-charged species. This mechanism is consistent with the significant activation of one of the C–N bonds in complex **2** discussed above. Hence, we can conclude that complex **2** would yield $\text{H}_2\text{N}\text{Ca}^+ + \text{H}_2\text{NCS}^+$ either in a direct coulomb explosion, through the **TS2d** transition state or through a previous $2 \rightarrow 3$ isomerization (see Figure 3). Like for structure **1**, the less favorable process from **2** is a 1,3-H shift between the two amino groups, leading to complex **4**.

A bunch of processes arise from complex **4** (see Figure 4). The first two correspond to the cleavage of the C– NH_3 bond, leading to the formation of the very stable complexes **5** and **7**,

in which the NH_3 subunit initially bound to the C atom in structure **4** is now linked to Ca. These two complexes differ only by the atom of the HNCS moiety that is actually bonded to Ca (nitrogen in complex **7** or sulfur in complex **5**). These two complexes may lose either NH_3 or HNCS, leading to the two doubly-charged fragments $[\text{Ca}, \text{H}, \text{N}, \text{C}, \text{S}]^{2+}$ and $[\text{Ca}(\text{NH}_3)]^{2+}$, respectively, that are indeed observed experimentally in the MS/MS spectrum, at m/z 49.5 and 28.5, respectively. Since there was some controversy in the literature about the existence of metal dications solvated by a single molecule of water or ammonia,^[5,6,28,56,57] it is worth noting that in these processes the doubly charged species $[\text{Ca}(\text{NH}_3)]^{2+}$ is indeed generated, which provides further evidence for the existence of a Ca^{2+} dication solvated by only one molecule of ammonia in the gas phase.^[58] This species was already detected in the study of the Ca^{2+} /urea system.^[29] It is also worth noting that these fragmentations in which a doubly charged species is formed can be viewed as a Cooks kinetic experiment.^[59,60] Hence, the dissociation of complex **5** or **7** into $[\text{Ca}(\text{NH}_3)]^{2+}$ and $[\text{CaSCNH}]^{2+}$ or $[\text{Ca}(\text{H})\text{NCS}]^{2+}$, respectively, clearly show that the Ca^{2+} affinity of ammonia is greater than that of HNCS, regardless of the attachment site of the metal to the HNCS moiety. Our data also show that HNCS behaves preferentially as a nitrogen base towards Ca^{2+} .

Figure 4 also shows that the most favorable process occurring from **4**, is the formation of the intermediate **6**, in which a NH_4^+ ion is hydrogen bonded to a NCSCa^+ fragment, as reflected in its molecular graph (see Figure 1S of the Supporting Information) that shows the existence of a bond critical point between one of the hydrogen atoms of the NH_4^+ moiety and the N atom of the NCSCa^+ subunit, while the net charge of both subunits is practically +1 (+0.98 and +1.02, respectively). This weakly bound species undergoes two different coulomb explosions, which differ in the connectivity of the ion that accompanies NH_4^+ . In the most exothermic one Ca is attached to the nitrogen atom of the NCS entity, which is its most basic site. In the less exothermic, Ca is bound to the sulfur atom. These two coulomb explosions account for the formation of the ions at m/z 18 and 97.9. The latter one should therefore correspond to a mixture of two structures, even if one may reasonably assume that the population of $[\text{CaNCS}]^+$ should be dominant.

Finally, the last process involving the adduct **4** gives rise to the intermediate **8b**, which, as previously described, may evolve towards the formation of HSCa^+ (m/z 72.9) and H_2NCNH^+ (m/z 43).

Analogies and Dissimilarities between Urea- Ca^{2+} and Thiourea- Ca^{2+} Reactions

The overall topology of the thiourea- Ca^{2+} PES is in agreement with the experimental observations. MS/MS spectra were recorded at a collision energy ranging from 8 to 14 eV in the laboratory frame. This corresponds to center-of-mass collision energies starting from 3.11 eV. Interestingly, the fact that all the product ions are already detected at the lowest collision energy is consistent with the energetics associated of the vari-

ous reactions pathways considered in Figures 3 and 4. It is also worth noting that bare Ca^{2+} ions at m/z 20 start to be detected for center-of-mass collision energies higher than 4 eV, which merely corresponds to the calculated binding energy for TU (404 kJ mol^{-1}). The intensity of Ca^{2+} remains very small as the collision energy is further increased, as can be observed in the breakdown graph given in Figure 1S of the Supporting Information.

The highest barriers associated with the various coulomb explosions are typically in the $201\text{--}230 \text{ kJ mol}^{-1}$ range. The lowest energy paths are those yielding to NH_2Ca^+ and CaSH^+ , then followed by those leading to Ca^+ and NH_4^+ , which are also observed for the urea/ Ca^{2+} system. In addition, both the loss of NH_3 and HNCS are very minor processes. This is consistent with the fact that they originate from the suitable precursors **5** and **7**, and therefore require more energy than the proton transfer leading to the NH_4^+ moiety in complex **6**. This is at variance with respect to the $[\text{Ca}(\text{urea})]^{2+}$ unimolecular reactivity, where the energy requirements to form NH_4^+ ion or to lose NH_3 , are rather similar, explaining that the loss of NH_3 is more important in the urea case.

Another interesting difference between urea- Ca^{2+} and thiourea- Ca^{2+} reactions is that the dissociative charge transfer leading to Ca^+ and the ionized ligand, is a favorable process for the Ca^{2+} /thiourea system, as attested by the intense peak at m/z 76 (TU^+), while such a charge transfer is not observed with urea. This dissimilarity between urea and thiourea undoubtedly reflects the large difference in their ionization energies (10.27 to 8.50 eV, respectively),^[61] the charge transfer being thermodynamically favorable only in the case of thiourea.

The third important difference between urea- Ca^{2+} and thiourea- Ca^{2+} reactions is that while the coulomb explosion yielding $\text{CaSH}^+ + \text{H}_2\text{NCNH}^+$ is very favorable for the latter, a similar process (formation of $\text{CaOH}^+ + \text{H}_2\text{NCNH}^+$) is not observed for urea. This may be explained by the substantial difference between the barriers associated with the hydrogen shifts from the amino groups towards the carbonyl (thiocarbonyl) group. In thiourea these hydrogen shifts involve activation barriers that are rather similar to those of the different coulomb explosions and to those of the hydrogen shifts between the amino groups. Conversely, in urea, these barriers are much higher in energy, and therefore the associated processes very unfavorable. This actually reflects the fact that a carbonyl bond is stronger than a thiocarbonyl one, while a S-H bond is weaker than an O-H bond, the first effect being dominant as it has been shown by comparing the atomization energies of thioformaldehyde + methanol with the atomization energies of formaldehyde + thiomethanol.^[62,63] Consistently, the thiocarbonyl-thioenol enthalpy difference is much smaller than the carbonyl-enol enthalpy difference,^[64] so while the formation of a S-H bond in thiourea reactions is energetically accessible, the formation of an O-H bond in urea is not.

Conclusions

The gas-phase unimolecular reactivity Ca^{2+} ions towards urea and thiourea share several common features as well as significant dissimilarities. In both processes, the formation of new doubly charged species, namely $[\text{Ca}, \text{H}, \text{N}, \text{C}, \text{S}]^{2+}$ (or $[\text{Ca}, \text{H}, \text{N}, \text{C}, \text{O}]^{2+}$) and $[\text{Ca}(\text{NH}_3)]^{2+}$ by the loss of NH_3 and HNCS (or HNCO), respectively, are observed. However, while these processes are dominant with urea, they only occur to a minor extent with thiourea. The H_2NCA^+ and NH_4^+ monocations are also observed in both systems, as a result of typical coulomb explosion processes. In the particular case of the Ca^{2+} /thiourea system, two new coulomb explosions are observed, yielding $\text{Ca}^+ + \text{thiourea}^{++}$ and $\text{HSCa}^+ + \text{H}_2\text{NCNH}^+$, respectively. The first is attributed to the ionization energy of thiourea, which is significantly lower than that of urea. The second is a consequence of the fact that, as shown previously in the literature,^[62] thioenols are intrinsically more stable than enols with respect to the corresponding keto forms. Consequently, the H-shift processes from the amino group toward the carbonyl (thiocarbonyl) group which in urea are very unfavorable become energetically accessible for thiourea and are characterized by activation energies similar to those involved in H-shifts between the amino groups.

Acknowledgements

This work has been partially supported by the DGI Project No. BQU2003-00894, by the COST Action D26/0014/03 and by the Project MADRISOLAR, Ref.: S-0505/PPQ/0225 of the Comunidad Autónoma de Madrid. A generous allocation of computing time at the CCC of the UAM is also acknowledged.

Keywords: cations • coulomb explosions • density functional calculations • gas-phase • thiourea

- [1] M. Beyer, E. R. Williams, V. E. Bondybey, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1565–1573.
- [2] S. Petrie, L. Radom, *Int. J. Mass Spectrom.* **1999**, *192*, 173–183.
- [3] D. Schröder, H. Schwarz, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 7385–7394.
- [4] B. Song, J. Zhao, R. Griesser, C. Meiser, H. Sigel, B. Lippert, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2374–2387.
- [5] A. M. El-Nahas, N. Tajima, K. Hirao, *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *318*, 333–339.
- [6] D. Schröder, H. Schwarz, J. Wu, C. Wesdemiotis, *Chem. Phys. Lett.* **2001**, *343*, 258–264.
- [7] A. M. El-Nahas, *Chem. Phys. Lett.* **2002**, *365*, 251–259.
- [8] A. A. Shvartsburg, J. G. Wilkes, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 4543–4551.
- [9] H. Cox, G. Akibo-Betts, R. R. Wright, N. R. Walker, S. Curtis, B. Duncombe, A. J. Stace, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 233–242.
- [10] N. Russo, M. Toscano, A. Grand, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 11533–11538.
- [11] A. A. Shvartsburg, J. G. Wilkes, *Int. J. Mass Spectrom.* **2003**, *225*, 155–166.
- [12] N. R. Walker, G. A. Grieves, J. B. Jaeger, R. S. Walters, M. A. Duncan, *Int. J. Mass Spectrom.* **2003**, *228*, 285–295.
- [13] D. Asthagiri, L. R. Pratt, M. E. Paulaitis, S. B. Rempe, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1285–1289.
- [14] H. Cox, A. J. Stace, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3939–3947.
- [15] R. B. Metz, *Int. J. Mass Spectrom.* **2004**, *235*, 131–143.
- [16] J. Poater, M. Sola, A. Rimola, L. Rodríguez-Santiago, M. Sodupe, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 6072–6078.
- [17] D. Schröder, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1351–1353; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1329–1331.
- [18] T. J. Shi, G. Orlova, J. Z. Guo, D. K. Bohme, A. C. Hopkinson, K. W. M. Siu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7975–7980.
- [19] N. G. Tsierkezos, D. Schröder, H. Schwarz, *Int. J. Mass Spectrom.* **2004**, *235*, 33–42.
- [20] R. L. Wong, K. Paech, E. R. Williams, *Int. J. Mass Spectrom.* **2004**, *232*, 59–66.
- [21] C. Y. Xiao, K. Walker, F. Hagelberg, A. M. El-Nahas, *Int. J. Mass Spectrom.* **2004**, *233*, 87–98.
- [22] M. Belcastro, T. Marino, N. Russo, M. Toscano, *J. Mass Spectrom.* **2005**, *40*, 300–306.
- [23] B. J. Duncombe, L. Puskar, B. H. Wu, A. J. Stace, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 1994–2004.
- [24] S. Guillaumont, J. Tortajada, J. Y. Salpin, A. M. Lamsabhi, *Int. J. Mass Spectrom.* **2005**, *243*, 279–293.
- [25] T. J. Shi, J. F. Zhao, A. C. Hopkinson, K. W. M. Siu, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 10590–10593.
- [26] E. Rincon, P. Jaque, A. Toro-Labbe, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 9478–9485.
- [27] I. Tunell, C. Lim, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 4811–4819.
- [28] A. Palacios, I. Corral, O. Mó, F. Martin, M. Yáñez, *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*.
- [29] I. Corral, O. Mó, M. Yáñez, J.-Y. Salpin, J. Tortajada, L. Radom, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 10080–10088.
- [30] I. Corral, O. Mó, M. Yáñez, J. Y. Salpin, J. Tortajada, D. Moran, L. Radom, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6787–6796.
- [31] H. Basch, M. Krauss, W. J. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7267–7271.
- [32] J. J. R. Fraudo da Silva, R. J. P. Williams, *The Biological Chemistry of Elements*, Oxford University Press, Oxford, **1991**.
- [33] H. Sigel, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 255–267.
- [34] S. Forsen, J. Kordel, *Bioinorganic Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, California, **1994**.
- [35] Y. V. Bukhman, D. E. Draper, *J. Mol. Biol.* **1997**, *273*, 1020–1031.
- [36] B. K. Garg, U. Burman, S. Kathju, *Plant Growth Regulation* **2006**, *48*, 237–245.
- [37] B. Z. Zhu, W. E. Antholine, B. Frei, *Free Radical Biol. Med.* **2002**, *32*, 1333–1338.
- [38] M. Akagawa, K. Suyama, *Free Radical Res.* **2002**, *36*, 13–21.
- [39] H. Takahashi, A. Nishina, R. Fukumoto, H. Kimura, M. Koketsu, H. Ishihara, *Life Sci.* **2005**, *76*, 2185–2192.
- [40] M. van Zeijl, J. Fairhurst, T. R. Jones, S. K. Vernon, J. Morin, J. LaRocque, B. Feld, B. O'Hara, J. D. Bloom, S. V. Johann, *J. Virology* **2000**, *74*, 9054–9061.
- [41] T. K. Venkatchalam, E. A. Sudbeck, C. Mao, F. M. Uckun, *Bioorg. & Med. Chem. Letters* **2001**, *11*, 523–528.
- [42] R. J. Visalli, J. Fairhurst, S. Srinivas, W. Hu, B. Feld, M. DiGrandi, K. Curran, A. Ross, J. D. Bloom, M. van Zeijl, T. R. Jones, J. O'Connell, J. I. Cohen, *J. Virology* **2003**, *77*, 2349–2358.
- [43] I. Corral, O. Mó, M. Yáñez, A. Scott, L. Radom, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 10456–10461.
- [44] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372–1377.
- [45] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.
- [46] M. A. Iron, M. Oren, J. M. L. Martin, *Mol. Phys.* **2003**, *101*, 1345–1361.
- [47] B. Sullivan, M. A. Iron, P. C. Redfern, J. M. L. Martin, L. A. Curtiss, L. Radom, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 5617–5630.
- [48] A. P. Scott, L. Radom, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 16502–16513.
- [49] Gaussian 03, Revision B.05, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. J. A. Montgomery, T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B.

- Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2003**.
- [50] R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*, Clarendon Press, Oxford, **1990**.
- [51] J. Kohno, F. Mafune, T. Kondow, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 1518–1522.
- [52] H. Studer, H. Kohler, H. Bürgi, C. Binswanger, J. Steiger, *Endocrinology* **1972**, *91*, 1154–1159.
- [53] F. Wang, S. Ma, D. Zhang, R. G. Cooks, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 2988–2994.
- [54] J. L. M. Abboud, O. Mó, J. L. G. de Paz, M. Yáñez, M. Esseffar, W. Bouab, M. El-Mouhtadi, R. Mokhlisse, E. Ballesteros, M. Herreros, H. Homan, C. Lopezmardomingo, R. Notario, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12468–12476.
- [55] M. Alcamí, O. Mó, M. Yáñez in *Modeling Intrinsic Basicities: The Use of the Electrostatic Potentials and the Atoms-in-Molecules Theory*, Vol. 3 (Eds.: J. S. Murray, K. Sen), Elsevier, Amsterdam, **1996**, pp. 407–456.
- [56] A. J. Stace, N. R. Walker, R. R. Wright, S. Firth, *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *329*, 173–175.
- [57] A. A. Shvartsburg, K. W. M. Siu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10071–10075.
- [58] It should be mentioned that although the $\text{HNCS}^+ + \text{CaNH}_3^+$ dissociation limit is lower than the $\text{HNCS} + [\text{CaNH}_3]^{2+}$, both complexes **5** and **7** dissociate diabatically into $\text{HNCS} + \text{Ca}[\text{NH}_3]^{2+}$, while their dissociation into $\text{HNCS}^+ + \text{CaNH}_3^+$ requires a very high activation barrier through a conical intersection that lies 360 kJ mol^{-1} above local minimum **7** as estimated in CASSCF(4,4)/6–31G* level of theory.
- [59] S. A. McLuckey, D. Cameron, R. G. Cooks, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1313–1317.
- [60] R. G. Cooks, J. S. Patrick, T. Kotiaho, S. A. McLuckey, *Mass Spectrom. Rev.* **1994**, *13*, 287–339.
- [61] *NIST Chemistry Webbook: Standard Reference Database Number 69*. (Eds. P. J. Linstrom, W. G. Mallard), National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg MD, p. 20899 (<http://webbook.nist.gov>), **2005**.
- [62] L. Gonzalez, O. Mó, M. Yáñez, *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 9710–9719.
- [63] M. Lamsabhi, M. Alcamí, O. Mó, W. Bouab, M. Esseffar, J. L. M. Abboud, M. Yáñez, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 5122–5130.
- [64] S. Sklenak, Y. Apeloig, Z. Rappoport, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 2269–2279.

Received: February 14, 2007

Revised: April 10, 2007

Published online on May 10, 2007

Artículo III

Interaction of Ca^{2+} with uracil and its thio derivatives in the gas phase†

Cristina Trujillo^a, Al Mokhtar Lamsabhi^a, Otilia Mó^a, Manuel Yáñez^{*a} and Jean-Yves Salpin^b

^aDepartamento de Química, C-9. Universidad Autónoma de Madrid. Cantoblanco, 28049-Madrid, Spain

^bUniversité d'Evry Val d'Essonne – Laboratoire d'Analyse et Modélisation pour la Biologie et l'Environnement (LAMBE), CNRS-UMR 8587-Bâtiment Maupertuis, Boulevard François Mitterrand, 91025 Evry, France

Received 19th June 2008, Accepted 11th July 2008

First published on the web 8th August 2008

The structures and relative stabilities of the complexes formed by uracil and its sulfur derivatives, namely, 2-thio-, 4-thio-, and 2,4-dithio-uracil when interacting with Ca^{2+} in the gas phase have been analyzed by means of density functional theory (DFT) calculations carried out at the B3LYP/6-311++G(3df,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p) level. For uracil and 2,4-dithiouracil, where the two basic sites are the same, Ca^{2+} attachment to the heteroatom at position 4 is preferred. However, for the systems where both types of basic centers, a carbonyl or a thiocarbonyl group, are present, Ca^{2+} -oxygen association is favored. The most stable complexes correspond to structures with Ca^{2+} bridging between the heteroatom at position 2 of the 4-enol (or the 4-enethiol) tautomer and the dehydrogenated ring nitrogen, N3. The enhanced stability of these enolic forms is two-fold, on the one hand Ca^{2+} interacts with two basic sites and on the other triggers a significant aromatization of the ring. Besides, Ca^{2+} association has a clear catalytic effect on the tautomerization processes which connect the oxo-thione forms with the enol-enethiol tautomers. Hence, although the enol-enethiol tautomers of uracil and its thio derivatives should not be observed in the gas phase, the corresponding Ca^{2+} complexes are the most stable species and should be accessible, because the tautomerization barriers are smaller than the Ca^{2+} binding energies.

Introduction

Metal dications, play a relevant role in a great variety of biological processes. However, little was known on the mechanisms, at the molecular level, involved in these processes until very recently,¹⁻¹⁰ and most of the information available is related to the interaction energies and the structure of the complexes.¹¹⁻²² One of the reasons behind this lack of knowledge on how a doubly charged metal interacts with neutral systems, is the difficulty of generating stable adducts in the gas-phase. As a matter of fact, in general, when a dication, M^{2+} , such as Cu^{2+} , Ni^{2+} or Pb^{2+} interacts in the gas phase with a molecular base, B, it triggers the deprotonation of the base, so that only $[(\text{B} - \text{H})\text{M}]^+$ monocations are usually detected after the interaction.²³⁻²⁵ This seems to be related to the high recombination energies of these doubly charged metal ions, which oxidize the base, and facilitate its deprotonation.^{26,27} The situation is different when dealing with alkaline-earth metal dications such as Ca^{2+} , whose recombination energy is significantly lower than those of the metal dications mentioned above. As a matter of fact, the adducts between Ca^{2+} and different bases, such as urea,² glycine,⁵ thiourea⁸ and selenourea¹⁰ could be produced and detected using gas phase electrospray ionization/mass spectrometry techniques.²⁸ But, what is more important, the unimolecular reactivity of these adducts could be investigated. This opened then, the possibility of analyzing the mechanisms that dictate the intrinsic reactivity of these molecules when associated with a metal dication, and in particular the role that coulomb explosions play in the observed reactivity.^{2,5,8,10,29}

In our continued effort to investigate the reactions between small systems of biological relevance and Ca^{2+} , we have considered as good candidates uracil and its thio-derivatives. Uracil is an important component of nucleic acids, and 2-thiouracil and 4-thiouracil have been identified as minor components of t-RNA.³⁰ The latter are also constituents of anticancer and antithyroid drugs.³⁰ But perhaps one of the most important characteristics of this set of compounds is its possible implication in the mutations that can occur during DNA duplication. As a matter of fact, uracil and thiouracil derivatives present many different tautomeric forms, and although it is well established that, by far, the most stable forms in the gas phase are the oxo-thione tautomers,³¹⁻³⁶ their tautomerization seems to be essential in mutagenic processes. Many

experimental and theoretical studies have investigated the interaction of uracil and its derivatives with different metal ions. In most of them the attention was focused on the structure and bonding of the complexes formed.^{17,37-40} Very few have analyzed other questions such as the influence of the metal ion on the formation of different tetrads,⁴¹ the influence of different substituents on the strength of the interaction with metal ions^{42,43} or the possible induced proton transfers triggered by the metal ion.⁴⁴ However, not much information is available on the effect that these interactions may have on the tautomerization of these systems, or on the relative stability of the different tautomers, and to the best of our knowledge only two papers have pointed out the effect of doubly charged metals on the stability of the enolic forms of thymine.^{45,46} Hence, the aim of this paper is to investigate the structure and stability of the complexes between Ca^{2+} and the different tautomers of uracil and its three thio-derivatives, in order to analyze the effect that the association with this divalent metal cation, which is ubiquitous in biological media, may have on the tautomerization processes. The gas-phase survey of the interactions of uracil and thiouracils with Ca^{2+} presented here can provide important clues for the understanding of the behavior of these systems in biological media, because, although solvation effects are absent many of the biological processes take place in essentially non-polar environments which are often better understood from the behavior of the systems in the gas-phase than in solution.⁴⁷ The N1 preferred glycosylation of uracil can be considered a paradigmatic example, where the differential N1 and N3 acidities in a non polar environment may be the reason of the observed selectivity.⁴⁸

Computational details

The geometries of all possible complexes between uracil and thiouracils with Ca^{2+} have been optimized in the frame of the density functional theory (DFT). For this purpose we have chosen the hybrid functional B3LYP^{49,50} as implemented in the Gaussian 03 suite of programs,⁵¹ because, in a previous assessment,⁵² it has been shown to provide reliable results when dealing with Ca^{2+} interactions. Due to the size of the systems investigated, the basis set used in ref. 39 is impractical here and we have used instead the 6-31+G(d,p) basis set expansion. Nevertheless, in order to ensure the reliability of the relative stability of the different tautomers, the final energy of each of the systems investigated was obtained in single-point calculations using a much larger and flexible 6-311++G(3df,2p) basis. Harmonic vibrational frequencies were computed at the same level used for the geometry optimizations in order to estimate the corresponding zero-point vibrational energy (ZPVE) corrections (scaled by 0.986)⁵³ and to classify stationary points of the potential energy surface either as local minima or transition states (TS). Ca^{2+} binding energies, D_0 , were evaluated by subtracting from the energy of the most stable adduct the energy of the neutral and that of Ca^{2+} , after including the corresponding ZPVE corrections.

The binding characteristics were analyzed primarily by using the Becke and Edgecombe electron localization function (ELF)⁵⁴ topological approach.⁵⁵ ELF has been originally conceived as a local measure of the Fermi hole curvature around a reference point. A Lorentz transform allows ELF to be confined in the [0,1] interval, where 1 corresponds to regions dominated by an opposite spin pair or by a single electron. In this way the molecular space can be partitioned in basins, so that the valence shell of a molecule can be described in terms of two types of basins: polysynaptic basins (generally disynaptic), with the participation of two (or more) atomic valence shells and the monosynaptic ones, which correspond to electron lone-pairs. ELF calculations were carried out with the TopMod suite of programs.⁵⁶

A second approach, the atoms in molecules (AIM) theory,^{57,58} was also used in our bonding study. This theory is based on a topological analysis of the electron density, which permits the definition of a molecular graph as the ensemble of bond critical points (bcps), stationary points in which the electron density is minimum only in the direction of the bond, and bond paths. In general the electron density, as well as the energy density calculated at the bcps, give useful information on the strength and nature of the bond. For this purpose the AIMPAC series of programs was employed.⁵⁹ These analyses were complemented with natural bond orbital (NBO) and natural resonance theory (NRT) calculations.⁶⁰ The former permits the bonding to be described in terms of localized hybrids and lone-pairs, and the second provides the weight of the different resonant structures that contribute to the stability of a given system. The Wiberg bond orders (BO) were also evaluated in the framework of the former approach. These calculations have been carried out with the NBO-5G series of programs.⁶¹

Results and discussion

The most stable tautomeric forms of uracil- Ca^{2+} and thiouracil- Ca^{2+} complexes are shown in Fig. 1.

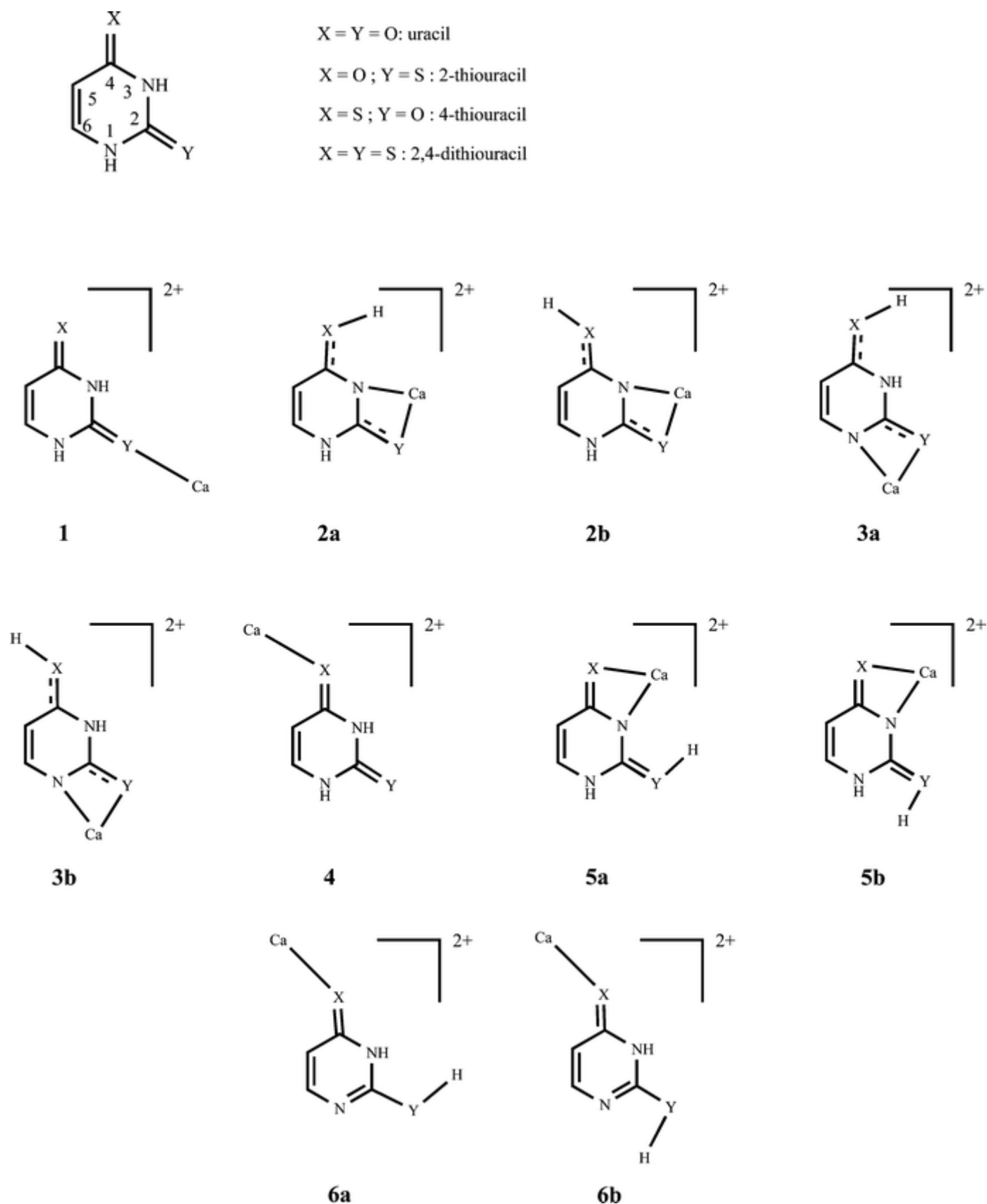


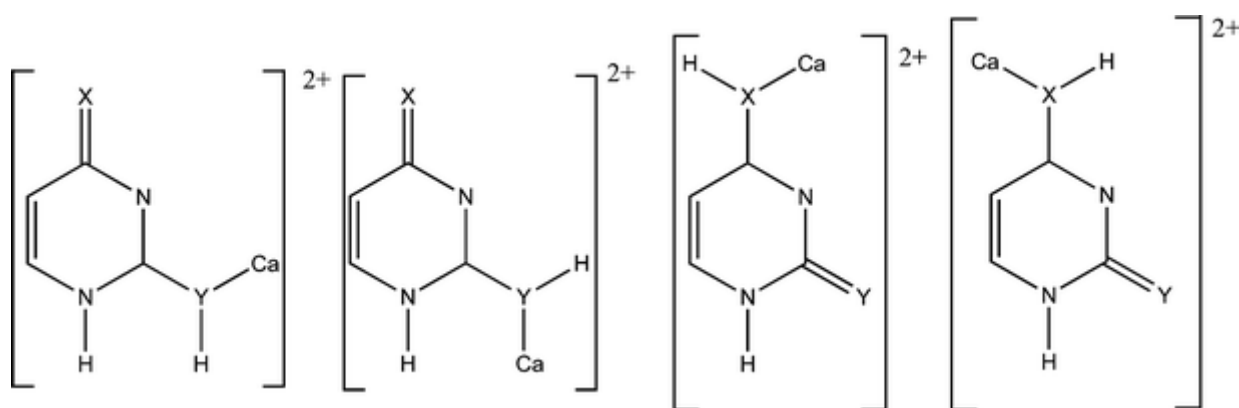
Fig. 1 Schematic representation of the different tautomeric forms of uracil- and thiouracil- Ca^{2+} complexes.

In what follows the heteroatoms bound to C4 and to C2 will be named X and Y, respectively. When a given tautomer presents more than one conformer they were named by adding **a** or **b** to the number identifying the tautomer. Their relative energies are summarized in [Table 1](#), whereas their total energies, and ZPVE corrections are given in Table S1 of the supplementary data. In our theoretical survey we have considered

more structures than those compiled in Fig. 1, but structures like the ones shown in Scheme 1, either lie very high in energy or finally collapse to one of the local minima shown in Fig. 1.

Table 1 Ca^{2+} binding energies (kJ mol^{-1}) of uracil and thiouracils for the adducts at basic sites X and Y

Compound	X	Y
Uracil	438	397
2-Thiouracil	439	356
4-Thiouracil	386	399
2,4-Dithiouracil	388	358



Scheme 1

Geometries, relative stabilities and bonding

The optimized geometries of all conformers considered in this work are given in Table S2 of the supplementary data. Although a detailed discussion of the optimized geometries is not one of the goals of this study, it is worth mentioning, that whereas the $\text{C}=\text{O}-\text{Ca}$ angles are always equal or very close to 180° , the $\text{C}=\text{S}-\text{Ca}$ bond angles are systematically close to 123° , and the $\text{S}-\text{Ca}$ bond does not lie in the plane of the molecule. These dissimilarities between $\text{O}-\text{Ca}^{2+}$ and $\text{S}-\text{Ca}^{2+}$ interactions were also found for other metal monocations, such as Li^+ and clearly reflect, the ionic character of the interaction, which will be discussed later. Assuming that the primary interaction is electrostatic, a suitable explanation of these dissimilarities was provided in terms of the characteristics of the molecular electrostatic potential and the average distance of the metal ion to the basic center.⁶² When the basic site is a carbonyl oxygen, the distance between the O nucleus and the electrostatic potential minima associated with the O lone-pairs is shorter than the typical dication–oxygen distance in the complex. This means that the metal dication moves along isopotential lines connecting the two minima, and finally it nests between them, because in this way it polarizes both lone-pairs simultaneously. For the sulfur atom, the distance between the minima of the electrostatic potentials and the S nucleus is similar to the S-metal ion distance, and therefore the metal cation is trapped in either of these minima.

It is also important to note that all attempts to locate π -type complexes, in which Ca^{2+} interacts with the double bonds in the ring failed for the three thiouracils because all these structures finally collapsed to the most stable adduct in which the metal interacts with the heteroatom X. For uracil, as it was already reported in the literature,¹⁷ a π -type complex actually exists as a local minimum, but it lies more than 250 kJ mol^{-1} above the most stable adduct. The same happens when trying to attach the metal ion to the NH groups. Only in the case of 2,4-dithiouracil, structure **7** (see Fig. 2) was found to be a local minimum of the potential energy surface. Interestingly, these kinds of structures which are not stable for uracil were found to be also stable for all the selenouracil derivatives.⁶³ More importantly, a **7**-like structure was found to be the most stable adduct for 2,4-diselenouracil- Ca^{2+} complexes. As explained in ref. 63 two factors seem to be

responsible for the enhanced stability of structures **7** when dealing with sulfur or selenium derivatives. On the one hand, when oxygen is replaced by sulfur or selenium, which are less electronegative than oxygen, an accumulation of electron density on the N3 lone-pair occurs. On the other hand, and more importantly sulfur and selenium are much more polarizable than oxygen and structure **7** is stabilized because the two highly polarizable centers are close to the metal dication. As a matter of fact an inspection of the topology of the electron density shows the existence of bcps between the metal dication and both sulfur atoms (see Fig. 2).

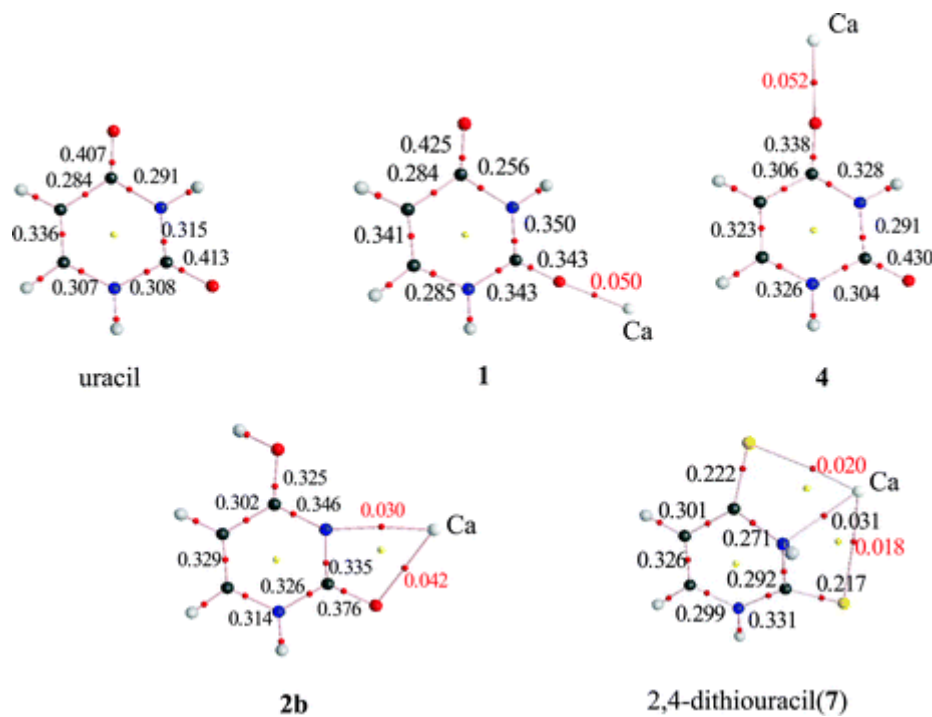


Fig. 2 Molecular graphs of uracil, uracil-Ca²⁺ complexes, **1**, **4** and **2b** and 2,4-dithiouracil-Ca²⁺ complex **7**. Electron densities at the bcps are in a.u.

Also the ELF shows the existence of disynaptic V(Ca,S) basins which actually reflect the strong polarization undergone by the sulfur lone-pairs in the presence of the metal dication (see Fig. 3). The fact that Se is more polarizable than sulfur explains why for the 2,4-diselenouracil structure **7** is the most stable adduct⁶³ whereas for 2,4-dithiouracil it is only the second most stable adduct. This difference in polarizability also explains that whereas for 2-selenouracil, structure **7** is a local minimum of the potential energy surface⁶³ for 2- and 4-thiouracil derivatives it is not.

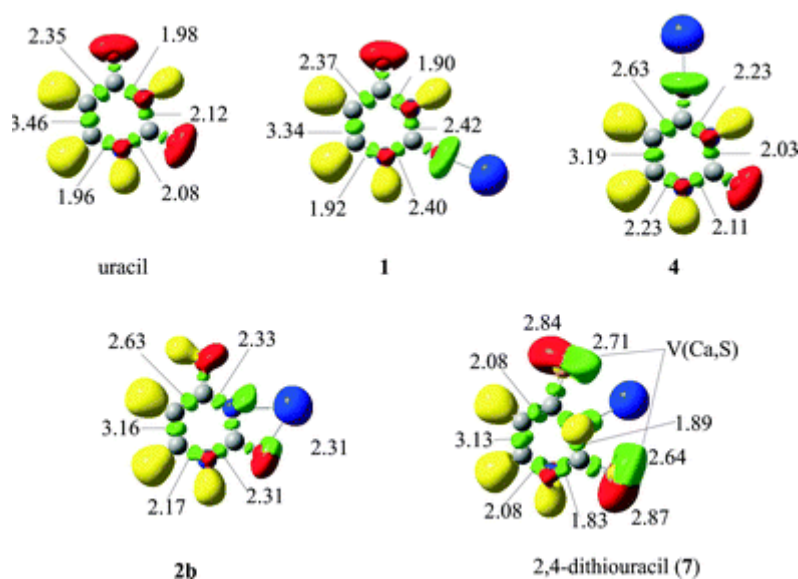


Fig. 3 Three-dimensional representations of ELF isosurfaces with ELF = 0.80 for neutral uracil, uracil- Ca^{2+} complexes, **1**, **4** and **2b** and 2,4-dithiouracil- Ca^{2+} complex **7**. Yellow lobes correspond to V(N,H) and V(C,H) basins, red lobes correspond to V(N), V(O) and V(S) basins associated with N, O and S lone-pairs, respectively. Green lobes correspond to V(C,C), V(C,N), V(C,O), V(C,S) and V(Ca,S) basins. Blue lobes correspond to the Ca metal core. The populations of the different basins are also indicated.

The enhanced basicity of the heteroatom at position 4 (X) with respect to the heteroatom at position 2 (Y) has been well documented in the literature for uracil and thiouracils.^{35,64–66} Recently, it has been also concluded, based on density functional theory calculations that this position is the most basic one in selenouracils, both when the reference acid is a proton⁶⁷ or a Ca^{2+} dication.⁶³ Hence, it is not surprising to find that for uracil and 2,4-dithiouracil, where both heteroatoms are identical, the attachment of Ca^{2+} to X is preferred by 41 and 31 kJ mol^{-1} , respectively, with respect to attachment to Y (see Table 1). Note that the value of 438 kJ mol^{-1} obtained for uracil is slightly below the binding energy recently estimated at the B3LYP/6-311+G(2df,2p) level (451 kJ mol^{-1}).¹⁶

This preference to bind to X was traditionally attributed to the contribution of zwitterionic mesomeric forms which accumulate negative charge in this position. However, similar mesomeric forms accumulating negative charge at Y contribute also significantly to the stability of the neutral compound, so this factor alone cannot explain the preference of uracil and its derivatives to undergo the electrophilic attacks at X. A second important factor in favor of association to X is the electron density redistribution undergone by the system upon cation attachment, which is significantly different depending on the site where the cation enters. This is apparent when the ELF of complexes **1** and **4** are compared with that of the neutral compound (see Fig. 3). Let us take uracil as a suitable example. On going from the neutral to complex **1**, where the metal cation is bonded to Y, the electron density remains strongly localized, and the populations of the basins associated with the C5–C6, C5–C4, C4–N3 and C6–N1 hardly changed, the most significant changes affecting to the C2–N1 and C2–N3 bonds. Conversely, association of the metal dication to X to yield complex **4**, triggers a significant delocalization of the electron density, which involves a charge transfer from the C5–C6 basin, towards the C5–C4, C4–N3 and C6–N1 ones. This electron delocalization, which contributes to stabilize the molecular cation, is actually mirrored in a certain equalization of both the bond distances within the ring and the electron densities at the corresponding bcps (see Fig. 2). This picture is also consistent with the Wiberg BOs. As shown in Table 2, in neutral uracil, C5–C6 has a significant double bond character, whereas the remaining bonds within the ring are essentially single bonds. The situation changes very little upon Ca^{2+} attachment to Y, and only C2–N3 and C2–N1 slightly increase their double bond character. Conversely, when Ca^{2+} is attached to X, the changes in the BOs are significant. The double bond character of C5–C6 decreases significantly, whereas it increases for C5–C4, C6–C1, and C3–C4, ratifying the significant charge delocalization produced by the Ca^{2+} polarization. Similar trends are also observed for 2-, 4- and 2,4-thiouracils.

Table 2 Wiberg bond orders for uracil and its Ca^{2+} adducts **1** and **4**

Bond	Uracil	1 (attached to Y)	4 (attached to X)
N1–C2	1.05	1.23	1.03
C2–N3	1.10	1.29	1.00
N3–C4	1.04	0.98	1.22
C4–C5	1.09	1.09	1.28
C5–C6	1.70	1.74	1.50
C6–N1	1.14	1.06	1.28

It is also worth noting that the Ca^{2+} binding energy is 50 kJ mol^{-1} larger for uracil than for 2,4-dithiouracil, in spite of the fact that thiocarbonyl derivatives exhibit greater gas-phase proton affinities than their carbonyl counterparts. This confirms, as it has been shown previously in the literature,⁶³ the clear preference for Ca^{2+} to attach to oxygen, rather than to sulfur or selenium. As a matter of fact, the calculated Ca^{2+} binding energy of urea (449 kJ mol^{-1}) is larger than that of thiourea (404 kJ mol^{-1}) or selenourea (408 kJ mol^{-1}). Similarly, acetamide also binds Ca^{2+} stronger than thioacetamide or selenoacetamide.⁶³ This preference for Ca^{2+} to bind to oxygen explains the significant increase in the gap between adducts **4** and **1** on going from uracil to 2-thiouracil, because both effects, the enhanced basicity of X and the preference to bind an oxygen atom, go in the same direction. Conversely, for 4-thiouracil both effects go in opposite direction, although the preference to bind to oxygen slightly dominates, and structure **1** is found to be slightly more stable than **4**.

Also interestingly, the nature of the second heteroatom has an almost negligible influence on the Ca^{2+} affinity of both carbonyl and thiocarbonyl groups. Indeed, the Ca^{2+} binding energy to the oxygen of 2-thiouracil is 1 kJ mol^{-1} larger than that of uracil, and the Ca^{2+} binding energy to the sulfur atom is 3 kJ mol^{-1} smaller than that of X in 2,4-dithiouracil. Similarly, the sulfur Ca^{2+} affinity of 4-thiouracil is 3 kJ mol^{-1} smaller than that of 2,4-dithiouracil, and its oxygen Ca^{2+} binding energy 2 kJ mol^{-1} higher than that of Y in uracil.

There are however some dissimilarities in the nature of the O-Ca^{2+} and the S-Ca^{2+} interactions. Independently of the nature of the basic site, these interactions are essentially ionic, as indicated by the small value of the electron density at both the O-Ca and the S-Ca bcps (typically around 0.05 a.u. for O-Ca bonds and 0.03 for S-Ca bonds), and in the positive value of the energy density, as it corresponds to the interaction between two close-shell systems. Also consistently, the NBO analysis describes these complexes as the interaction between the polarized uracil or thiouracil moiety and Ca^{2+} . However, while in O-Ca^{2+} interactions the natural charge of the metal is close to +2.0, in S-Ca^{2+} interactions there is a small charge transfer from the sulfur lone-pairs towards the 4 s empty orbital in Ca^{2+} , reflecting the larger polarizability of sulfur. Consequently, in these cases the net natural charge on Ca is about +1.8. The strong polarization undergone by the base upon Ca^{2+} association is nicely reflected in the ELF, which shows a significant increase in the population of the V(O) (or the V(S)) basin of the basic site upon Ca^{2+} attachment. More importantly, when Ca^{2+} is bonded to a thiocarbonyl group, a disynaptic V(S,Ca) basin is located, showing that in this case the covalent character of the interaction is not negligible.

Tautomerization processes. Catalytic effect of Ca^{2+} association

Since uracil and its thioderivatives only exist as dioxo and oxo-thione forms in the gas phase, only complexes **1**, **4** and **7** can be formed by direct association of Ca^{2+} to the available basic sites. However, among all the possible tautomers included in Fig. 1, the aforementioned adducts are the least stable complexes (see Table 3 and Fig. 4), which means that Ca^{2+} association completely alters the stability trends observed for the isolated neutrals. This had been already pointed out for uracil by Russo *et al.*,¹⁶ even though the most stable tautomeric form (**2b**) was not considered in that study.

Table 3 Relative energies (kJ mol^{-1}) of the different tautomers of uracil- and thiouracil- Ca^{2+} complexes

Tautomer	Uracil	2-Thiouracil	4-Thiouracil	2,4-Dithiouracil
1	91	137	106	147
2a	23	33	13	18
2b	0	0	0	0
3a	30	31	8	5
3b	14	16	4	2
4	50	54	119	117
5a	30	10	58	—
5b	30	0.4	42	17 _a
6a	118	66	137	131

Tautomer	Uracil	2-Thiouracil	4-Thiouracil	2,4-Dithiouracil
6b	120	78	174	122
7	—	—	—	126

^a For 2,4-dithiouracil structure **5a** is not a stationary point of the PES and collapses to structure **5b**.

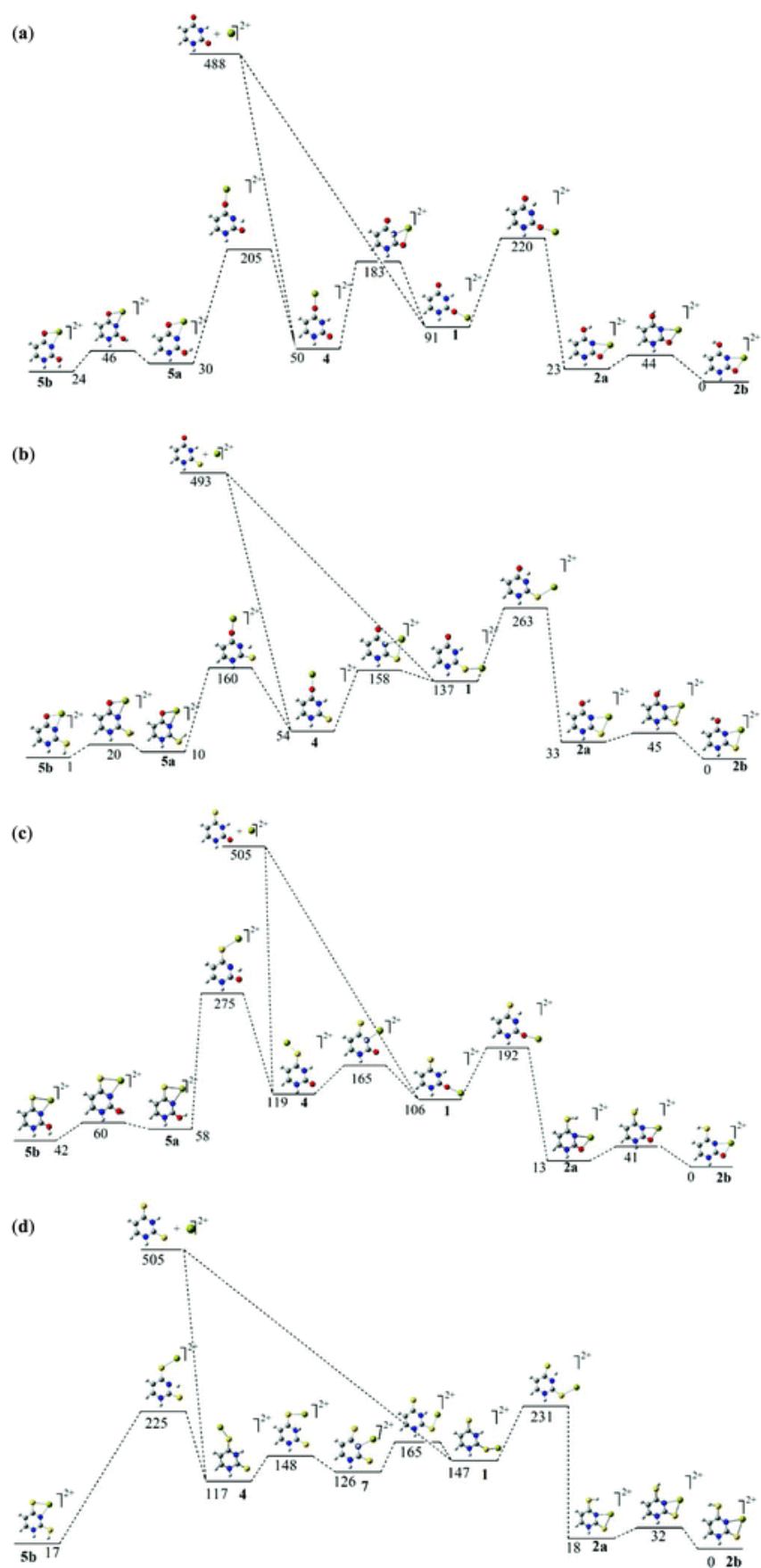


Fig. 4 Energy profiles for the isomerization process of: a) uracil- Ca^{2+} adducts; b) 2-thiouracil- Ca^{2+} adducts; c) 4-thiouracil- Ca^{2+} adducts; d) 2,4-dithiouracil- Ca^{2+} adducts. Relative energies are in kJ mol^{-1} .

The formation of enol or enethiol forms by 1,3H shifts from one of the NH groups toward X or Y, facilitates the interaction of the metal dication with the N-pyridine-like nitrogen atoms, which have a rather big intrinsic basicity, and with the neighbor X or Y heteroatom. The possibility of polarizing two basic sites simultaneously enhances the stability of these complexes which become more stable than adducts **1**, **4** or **7**. Actually, tautomers **6** in which this kind of arrangement is not possible are the least stable structures (see [Table 3](#)). Furthermore, as it has been found before for thymine- M^{2+} ($M = Ni, Cu, Zn$) complexes,⁴⁶ the aromatization of the enolic ring is an additional factor which contributes a lot to the stabilization of the enol or enethiol forms. This aromatization is clearly reflected in the equalization of the bond distances on going from adduct **1** to complex **2b**, which is the global minimum of the Ca^{2+} -uracil and Ca^{2+} -thiouracils PESs. Coherently, there is a parallel equalization of the electron densities at the bcps, and of the bond orders. Furthermore, the nucleus independent chemical shift (NICS) evaluated in a point 1 Å above the ring center, which can be considered a good index to measure the aromaticity of a system, is for complex **2b** twice as large, in absolute value (−4.85 ppm) than for complex **1** (−2.40 ppm). It is worth noting that in all cases the global minimum of the potential energy surface corresponds to structure **2b**, in which Ca^{2+} interacts simultaneously with Y and N3, the second more stable being tautomer **3b**, in which Ca^{2+} bridges between Y and N1. 2-Thiouracil is an exception to this general trend, because for this compound tautomer **5b**, in which the metal interacts with N3 and X is almost degenerate with tautomer **2b**. It is interesting to note, that conversely, for 4-thiouracil the energy gap between forms **2b** and **5b** is the largest of the whole set compounds considered. Both findings ratified nicely the preference of Ca^{2+} to bind oxygen rather than sulfur.

Tautomers **2** and **5** can be directly obtained from adducts **1** and **4** by a single 1,3H transfer, whereas a multi-step mechanism is required to connect **1** and **4** with tautomers **3**. The energy profiles associated with the **1**→**2**, **1**→**4** and **4**→**5** tautomerization processes have been plotted in [Figs. 4a–d](#). The first important feature is that all tautomerization barriers are well below the entrance channel. This means that the complex formed by addition of Ca^{2+} to any of the oxo or thione forms of the compounds under scrutiny will have enough internal energy to overpass these barriers. The important consequence is that, although for the neutral systems only the oxo–thione forms are to be found in the gas-phase, for the Ca^{2+} complexes, all tautomeric forms are energetically accessible, the enol/enethiol forms being the most stable. Consequently, these tautomeric forms might be formed experimentally in the gas phase, notably during the electrospray ionization process preceding mass spectrometry analysis, as recently demonstrated for protonated uracil.⁶⁸ Also importantly, the activation barriers involved in these tautomerization processes are much lower than those calculated for the isolated neutral compounds.³⁵ For example, for 2-thiouracil the **1**–**2** tautomerization barrier decreases 28%, whereas the **4**–**5** decreases 39%. For 4- and 2,4-dithiouracil these decreases are 47% and 37%, respectively for the **1**–**2** tautomerization process and 39% and 35%, respectively for the **4**–**5** tautomerization process.

Conclusions

From our theoretical survey of the interaction between uracil and its thio-derivatives with Ca^{2+} in the gas phase, we can conclude that:

- For uracil and 2,4-dithiouracil, where the two basic sites are the same, Ca^{2+} attachment to the heteroatom at position 4 is preferred, due essentially to a significant electron delocalization within the six-membered ring when the metal binds to X, which is not observed when it is attached to Y.
- For those systems where both types of basic centers, a carbonyl or a thiocarbonyl group, are present, Ca^{2+} association to the oxygen is always favored with respect to association to sulfur.
- The most stable complex corresponds systematically to structure **2b**, in which the metal dication bridges between Y of the 4-enol (or the 4-enethiol) tautomer and the dehydrogenated ring nitrogen, N3. The enhanced stability of these enol forms is two-fold. On the one hand, the structure of the enol (enethiol) facilitates the interaction of Ca^{2+} with the N-pyridine-like nitrogen atom and with the neighbor X or Y heteroatom, polarizing both basic sites simultaneously. On the other hand, a significant aromatization of the six-membered ring takes place.
- Ca^{2+} association has a clear catalytic effect on the tautomerization processes which connect the oxo–thione forms with the enol–enethiol tautomers. Hence, although the enol–enethiol tautomers of uracil and its thio derivatives should not be observed in the gas phase, the corresponding Ca^{2+} complexes are the most stable species and might be accessible experimentally, because the tautomerization barriers are smaller than the Ca^{2+} binding energies.

This work has been partially supported by the DGI Project No. CTQ2006-08558/BQU, by the Project MADRISOLAR, Ref.: S-0505/PPQ/0225 of the Comunidad Autónoma de Madrid and by Consolider on Molecular Nanoscience CSD2007-00010. CT acknowledges a FPI grant from the Ministerio de Educación y Ciencia of Spain. A generous allocation of computing time at the CCC of the UAM is also acknowledged.

References

- 1 M. Remko and B. M. Rode, *Chem. Phys. Lett.*, 2000, **316**, 489–494 [\[Links\]](#).
- 2 I. Corral, O. Mó, M. Yáñez, J.-Y. Salpin, J. Tortajada and L. Radom, *J. Phys. Chem. A*, 2004, **108**, 10080–10088 [\[Links\]](#).
- 3 M. Belcastro, T. Marino, N. Russo and M. Toscano, *J. Mass Spectrom.*, 2005, **40**, 300–306 [\[Links\]](#).
- 4 T. Dudev, L. Y. Chang and C. Lim, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 4091–4103 [\[Links\]](#).
- 5 I. Corral, O. Mó, M. Yáñez, J. Y. Salpin, J. Tortajada, D. Moran and L. Radom, *Chem.–Eur. J.*, 2006, **12**, 6787–6796 [\[Links\]](#).
- 6 R. N. Allen, M. K. Shukla, J. V. Burda and J. Leszczynski, *J. Phys. Chem. A*, 2006, **110**, 6139–6144 [\[Links\]](#).
- 7 R. N. Allen, M. K. Shukla and J. Leszczynski, *Int. J. Quantum Chem.*, 2006, **106**, 2366–2372 [\[Links\]](#).
- 8 C. Trujillo, O. Mó, M. Yáñez, J. Y. Salpin and J. Tortajada, *ChemPhysChem*, 2007, **8**, 1330 [\[Links\]](#).
- 9 J. Andersson, K. Hauser, E. L. Karjalainen and A. Barth, *Biophys. J.*, 2008, **94**, 600–611 [\[Links\]](#).
- 10 C. Trujillo, O. Mó, M. Yáñez, J. Tortajada and J.-Y. Salpin, *J. Phys. Chem. B*, 2008, **112**, 5479–5486 [\[Links\]](#).
- 11 J. V. Burda, J. Sponer, J. Leszczynski and P. Hobza, *J. Phys. Chem. B*, 1997, **101**, 9670–9677 [\[Links\]](#).
- 12 J. Sponer, J. V. Burda, M. Sabat, J. Leszczynski and P. Hobza, *J. Phys. Chem. A*, 1998, **102**, 5951–5957 [\[Links\]](#).
- 13 B. Song, J. Zhao, R. Griesser, C. Meiser, H. Sigel and B. Lippert, *Chem.–Eur. J.*, 1999, **5**, 2374–2387 [\[Links\]](#).
- 14 J. Sponer, M. Sabat, J. V. Burda, J. Leszczynski and P. Hobza, *J. Phys. Chem. B*, 1999, **103**, 2528–2534 [\[Links\]](#).
- 15 S. R. Herron, R. D. Scavetta, M. Garrett, M. Legner and F. Jurnak, *J. Biol. Chem.*, 2003, **278**, 12271–12277 [\[Links\]](#).
- 16 N. Russo, M. Toscano and A. Grand, *J. Phys. Chem. A*, 2003, **107**, 11533–11538 [\[Links\]](#).
- 17 W. L. Zhu, X. M. Luo, C. M. Puah, X. J. Tan, J. H. Shen, J. D. Gu, K. X. Chen and H. L. Jiang, *J. Phys. Chem. A*, 2004, **108**, 4008–4018 [\[Links\]](#).
- 18 J. Poater, M. Sodupe, J. Bertran and M. Sola, *Mol. Phys.*, 2005, **103**, 163–173 [\[Links\]](#).
- 19 A. S. Reddy and G. N. Sastry, *J. Phys. Chem. A*, 2005, **109**, 8893–8903 [\[Links\]](#).
- 20 M. Remko and B. M. Rode, *J. Phys. Chem. A*, 2006, **110**, 1960–1967 [\[Links\]](#).
- 21 I. Nicolas and M. Castro, *J. Phys. Chem. A*, 2006, **110**, 4564–4573 [\[Links\]](#).
- 22 H. C. Liu, L. Zhang, P. Li, R. I. Cukier and Y. X. Bu, *ChemPhysChem*, 2007, **8**, 304–314 [\[Links\]](#).
- 23 N. G. Tsierkezos, D. Schroder and H. Schwarz, *Int. J. Mass Spectrom.*, 2004, **235**, 33–42
- 24 S. Guillaumont, J. Tortajada, J.-Y. Salpin and A. M. Lamsabhi, *Int. J. Mass Spectrom.*, 2005, **243**, 279
- 25 A. M. Lamsabhi, M. Alcamí, O. Mó, M. Yáñez, J. Tortajada and J. Y. Salpin, *ChemPhysChem*, 2007, **8**, 181–187 [\[Links\]](#).
- 26 A. M. Lamsabhi, O. Mó, M. Yáñez, M. Alcamí and J. Tortajada, *ChemPhysChem*, 2004, **5**, 1871–1878 [\[Links\]](#).
- 27 A. M. Lamsabhi, M. Alcamí, O. Mó, M. Yáñez and J. Tortajada, *J. Phys. Chem. A*, 2006, **110**, 1943–1950 [\[Links\]](#).
- 28 P. Jayaweera, A. T. Blades, M. G. Ikonoumou and P. Kebarle, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 2452–2454 [\[Links\]](#).
- 29 D. Schröder, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 1329–1331 [\[Links\]](#).
- 30 W. Saenger, *Principles of Nucleic Acid Structure*, Springer, New York, 1984
- 31 M. J. Scanlan and I. H. Hillier, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 3737–3745 [\[Links\]](#).
- 32 A. Les and L. Adamowicz, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 1504–1509 [\[Links\]](#).
- 33 J. Leszczynski and K. Lammertsma, *J. Phys. Chem.*, 1991, **95**, 3128–3132 [\[Links\]](#).
- 34 Y. V. Rubin, Y. Morozov, D. Venkateswarlu and J. Leszczynski, *J. Phys. Chem. A*, 1998, **102**, 2194–2200 [\[Links\]](#).

- 35 M. Lamsabhi, M. Alcamí, O. Mó, W. Bouab, M. Esseffar, J. L. M. Abboud and M. Yáñez, *J. Phys. Chem. A*, 2000, **104**, 5122–5130 [\[Links\]](#).
- 36 S. Millefiori and A. Alparone, *Chem. Phys.*, 2004, **303**, 27–36 [\[Links\]](#).
- 37 A. Kufelnicki, I. Kupinska, J. Jezierska and J. Ochocki, *Pol. J. Chem.*, 2002, **76**, 1559–1570 [\[Links\]](#).
- 38 N. Russo, E. Sicilia, M. Toscano and A. Grand, *Int. J. Quantum Chem.*, 2002, **90**, 903–909 [\[Links\]](#).
- 39 M. Kabelac and P. Hobza, *J. Phys. Chem. B*, 2006, **110**, 14515–14523 [\[Links\]](#).
- 40 T. Marino, D. Mazzuca, M. Toscano, N. Russo and A. Grand, *Int. J. Quantum Chem.*, 2007, **107**, 311–317 [\[Links\]](#).
- 41 J. D. Gu and J. Leszczynski, *J. Phys. Chem. A*, 2001, **105**, 10366–10371 [\[Links\]](#).
- 42 Z. B. Yang and M. T. Rodgers, *Int. J. Mass Spectrom.*, 2005, **241**, 225–242
- 43 Z. B. Yang and M. T. Rodgers, *J. Phys. Chem. A*, 2006, **110**, 1455–1468 [\[Links\]](#).
- 44 C. Gutle, J. Y. Salpin, T. Cartailier, J. Tortajada and M. P. Gageot, *J. Phys. Chem. A*, 2006, **110**, 11684–11694 [\[Links\]](#).
- 45 E. Rincon, P. Jaque and A. Toro-Labbe, *J. Phys. Chem. A*, 2006, **110**, 9478–9485 [\[Links\]](#).
- 46 E. Rincón, M. Yáñez, A. Toro-Labbé and O. Mó, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2007, **9**, 2531–2537 [\[Links\]](#).
- 47 J. K. Lee, *Int. J. Mass Spectrom.*, 2005, **240**, 261–272
- 48 M. A. Kurinovich and J. K. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 6258–6262 [\[Links\]](#).
- 49 A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 1372–1377 [\[Links\]](#).
- 50 C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, 1988, **37**, 785–789 [\[Links\]](#).
- 51 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. J. A. Montgomery, T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez and J. A. Pople, *Gaussian03, Revision E.01*, 2003, Gaussian, Inc., Wallingford CT
- 52 I. Corral, O. Mó, M. Yáñez, A. Scott and L. Radom, *J. Phys. Chem. A*, 2003, **107**, 10456–10461 [\[Links\]](#).
- 53 A. P. Scott and L. Radom, *J. Phys. Chem.*, 1996, **100**, 16502–16513 [\[Links\]](#).
- 54 A. D. Becke and K. E. Edgecombe, *J. Chem. Phys.*, 1990, **92**, 5397–5403 [\[Links\]](#).
- 55 B. Silvi and A. Savin, *Nature*, 1994, **371**, 683–686 [\[Links\]](#).
- 56 S. Noury, X. Krokidis, F. Fuster and B. Silvi, *Comput. Chem.*, 1999, **23**, 597–604 [\[Links\]](#).
- 57 R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*, Clarendon Press, Oxford, 1990
- 58 C. F. Matta and R. J. Boyd, *The Quantum Theory of Atoms in Molecules*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., KGaA, Weinheim, 2007
- 59 R. F. W. Bader and J. R. Cheeseman, *AIMPAC Program*, 2000
- 60 A. E. Reed, L. A. Curtiss and F. Weinhold, *Chem. Rev.*, 1988, **88**, 899–926 [\[Links\]](#).
- 61 E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales and F. Weinhold, *NBO 5.0*, 2004, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI
- 62 M. Alcamí, O. Mó and M. Yáñez, in *Molecular Electrostatic Potentials: Concepts and Applications*, ed. J. S. Murray and K. Sen, Elsevier, Amsterdam, Editon edn., 1996, vol. 3, pp. 407–456
- 63 A. M. Lamsabhi, O. Mó, M. Yáñez and R. J. Boyd, *J. Chem. Theory Comput.*, 2008, **4**, 1002–1011 [\[Links\]](#).
- 64 A. R. Katritzky, G. Baykut, S. Rachwal, M. Szafran, K. C. Caster and J. Eyler, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1989, 1499–1506 [\[Links\]](#).
- 65 M. T. Nguyen, A. K. Chandra and T. Zeegers-Huyskens, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, 1998, **94**, 1277–1280 [\[Links\]](#).
- 66 M. A. Kurinovich, L. M. Phillips, S. Sharma and J. K. Lee, *Chem. Commun.*, 2002, 2354–2355 [\[Links\]](#).
- 67 C. Trujillo, O. Mó and M. Yáñez, *ChemPhysChem*, 2008, DOI:[10.1002/cphc.200800215](#)
- 68 J. Y. Salpin, S. Guillaumont, J. Tortajada, L. MacAleese, J. Lemaire and P. Maitre, *ChemPhysChem*, 2007, **8**, 2235–2244 [\[Links\]](#).
-

Artículo IV

On the Bonding of Selenocyanates and Isoselenocyanates and Their Protonated Derivatives

Cristina Trujillo,[†] Otilia Mó,[†] Manuel Yáñez,^{*,†} and Bernard Silvi^{*,‡}

Departamento de Química, C-9. Universidad Autónoma de Madrid. Cantoblanco. 28049-Madrid. Spain, and Laboratoire de Chimie Théorique, UMR-CNRS-7616, Université de Paris 06, F-94000 Ivry, France

Received May 21, 2008

Abstract: The structure, bonding, and protonation of NCSeX and XNCSe (X = Me, F, Cl, Br) derivatives has been investigated at the B3LYP/6–311++G(3df,2p)//B3LYP/6–31+G(d,p) level of theory. Three different approaches, namely, ELF, AIM, and NBO indicate that three main factors are responsible for the enhanced stability of the selenocyanates with respect to the isoselenocyanates when the substituents are halogens, whereas for alkyl substituents, it is the other way around: (a) the Se–X (X = F, Cl, Br) bonds are much stronger than the Se–X (X = Me); (b) the N–X (X = F, Cl, Br) bonds are much weaker than the N–X (X = Me) ones; (c) on going from the selenocyanates to the isoselenocyanates, when the substituents are halogen atoms, there is a significant weakening of the CN bond, which becomes essentially a double bond, whereas upon methyl substitution the CN bond retains its triple bond character. The same stability trends are observed for the corresponding N-protonated species. More importantly, the calculated stability differences are rather similar to those obtained for the neutral compounds, so that selenocyanates and isoselenocyanates exhibit rather similar basicities in the gas phase. Both types of isomers behave as gas-phase nitrogen bases.

Introduction

The selenocyanate group, SeCN, as the corresponding sulfur analogue, has the possibility to bond through selenium or nitrogen. As for the thiocyanate group^{1,2} both modes of coordination, XNCSe and NCSeX, are known when X is an alkyl group.^{3–8} As a matter of fact alkyl isoselenocyanates are commonly used in organic synthesis,^{9,10} and many of these derivatives have been spectroscopically characterized.^{4,8} Recently, the generation of the isocyanoselenic acid radical cation, HNCSe⁺, from a dissociative ionization of selenourea in the gas phase has been reported.¹¹ However, the only known compounds in the gas phase when the substituent is a halogen atom, again in parallel to the sulfur analogues,^{12–15} are those in which the halogen is attached to the Se atom,^{16,17} whereas those in which the halogen is attached to the

N atom are not experimentally known. These findings and the fact that, although selenium derivatives have received significant attention in the past decade,^{18–48} many questions on their chemistry and bonding are still open, prompted us to undergo a study on the bonding and relative stabilities of substituted selenocyanates and isoselenocyanates, when the substituent is a methyl group, as the simplest case of alkyl group, and when the substituent is F, Cl, and Br.

We have also considered it of interest to investigate the effect that the protonation of these systems have on their bonding and, as a consequence, on the relative stabilities of selenocyanates with respect to isoselenocyanates.

Computational Details

The geometries of the selenocyanates and isoselenocyanates included in this study, and those of their protonated species have been optimized using the B3LYP density functional theory (DFT) approach associated with a 6–31+G(d,p) basis set expansion. This method, which includes Becke's three parameter nonlocal hybrid exchange potential⁴⁹ and the

* To whom correspondence should be addressed. E-mail: manuel.yanez@uam.es (M.Y.); silvi@lct.jussieu.fr (B.S.).

[†] Universidad Autónoma de Madrid.

[‡] Université de Paris 06.

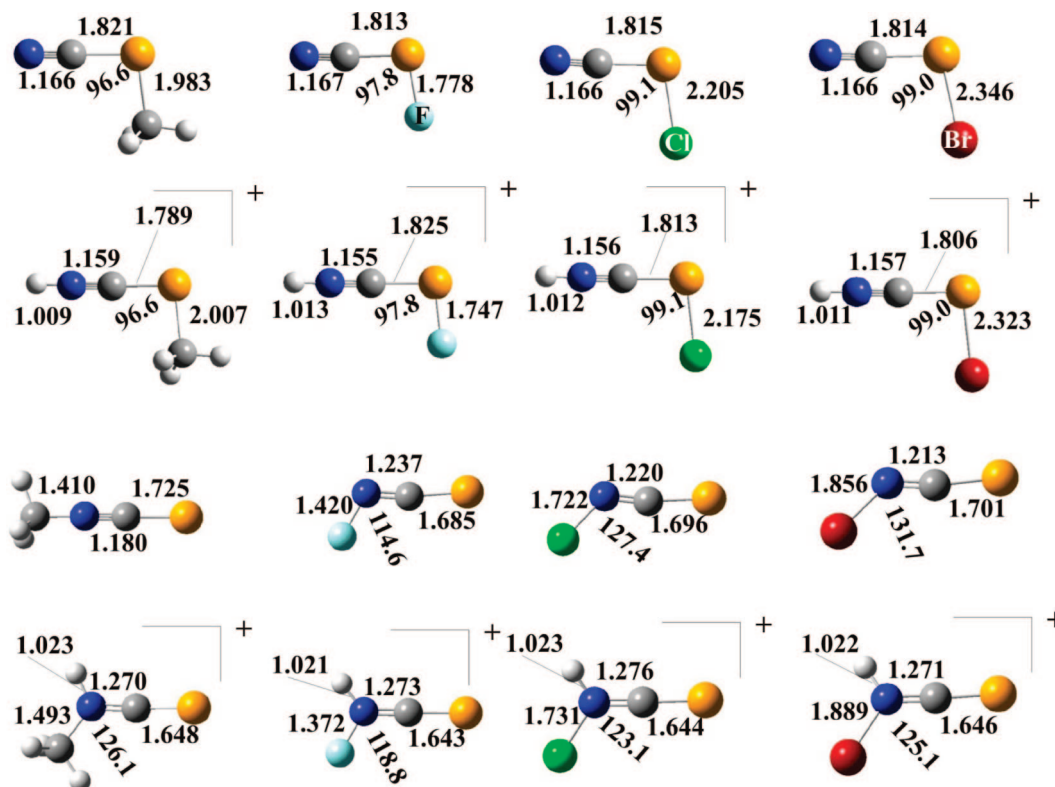


Figure 1. B3LYP/6-31+G(d,p) optimized geometries for selenocyanates and isoselenocyanates and their N-protonated species. Bond lengths are in angstroms, and bond angles are in degrees.

nonlocal correlation functional of Lee, Yang, and Parr,⁵⁰ has been successfully used for the treatment of other Se-containing compounds.^{51–53} To get reliable relative energies, final energies were obtained in single-point calculations using a 6-31++G(3df,2p) basis set. Harmonic vibrational frequencies were evaluated at the same level of theory used for the geometry optimizations to classify the stationary points found as local minima and to evaluate the thermal corrections necessary to obtain the free energies at 298.2 K.

The bonding was analyzed primarily by using the Becke and Edgecombe electron localization function⁵⁴ (ELF) topological approach.⁵⁵ ELF has been originally conceived as a local measure of the Fermi hole curvature around a reference point within the Hartree–Fock approximation, another interpretation in terms of “local excess of kinetic energy due to Pauli principle” was further proposed by Savin et al.⁵⁶ legitimating the calculation of the function with Kohn–Sham orbitals. More recently, it was shown that the ELF kernel can be rigorously derived by considering the number of same spin pairs contained in a sample around the reference point.^{57,58} Thanks to a cosmetic Lorentz transform, ELF is confined in the [0,1] interval; 1 corresponds to regions dominated by an opposite spin pair or by a single electron, whereas low values are found at the boundaries between such regions. The partition of the molecular space is carried out by the gradient dynamical technique, which yields basins of attractors closely related to Gillespie’s electronic domains which are a generalization of the ideas of Lewis. The valence shell of a molecule consists of two types of basin: polysynaptic basins (generally disynaptic), which belong to two atomic valence shells, and the monosynaptic ones, which belong to only one valence shell and

which qualitatively correspond to nonbonding valence density. The valence basins are labeled by V followed by a list of the atomic symbols of the centers of the valence shells, that is, V(A) and V(A,B) for a monosynaptic and a disynaptic basin. The basin populations and the associated covariance matrix are calculated by integration of the one electron and pair densities over the volume of the basins enabling a phenomenological interpretation of the population analysis in terms of the superposition of mesomeric structures.⁵⁹

ELF grids and basin integrations have been computed with the TopMod package.⁶⁰ The ELF isosurfaces have been visualized with the Amira 3.0 software.⁶¹ The atoms in molecules (AIM) theory,⁶² based in a topological analysis of the electron density, is a complementary tool for the investigation of bonding characteristics. In the framework of this approach, we have located the bond critical points (BCP) of each compound because the electron density at these points offers quantitatively valid information on the strength and the multiple bond character of the linkage. Moreover insights on the delocalization in terms of delocalization indexes⁶³ can be obtained by a covariance analysis of the atomic populations. This question can be also investigated by evaluation of the Wiberg bond orders⁶⁴ in the framework of the natural bond orbital (NBO) approach,⁶⁵ which also permits to estimate the weights of the different resonant structures contributing to the stability of the system through the natural resonance theory (NRT) as implemented in the NBO-5.0 suite of programs.⁶⁶ On the other hand, some further insight into details of the bonding can be gained by means of a second-order perturbation analysis of the Fock matrix, which usually provides information on the interactions between occupied and empty molecular orbitals. All

Table 1. Proton Affinities (PA, kJ mol⁻¹), Gas-Phase Basicities (GB, kJ mol⁻¹), and Relative Free Energies ($\Delta\Delta G$, kJ mol⁻¹)

compound	PA	GB	$\Delta\Delta G$ (neutral)	$\Delta\Delta G$ (protonated)
NCS ₂ F	745.8	714.6	0.0	0.0
FNCSe	751.2	719.9	173.8	168.5
NCS ₂ Cl	766.1	734.9	0.0	0.0
ClNCSe	757.3	725.6	100.3	109.6
NCS ₂ Br	775.8	744.5	0.0	0.0
BrNCSe	765.3	733.9	91.8	102.5
NCS ₂ Me	813.6	782.9	0.0	0.0
MeNCSe	791.7	759.0	-23.3	0.6

Table 2. ELF Valence Basin Populations for Selenocyanates and Isoselenocyanates

CNSeX						
X	V(Se)	V(Se,X)	V(Se,C)	V(C,N)	V(N)	V(X)
F	2 × 2.35		2.19	2 × 2.16	3.24	2 × 3.79
Cl	2 × 2.38	0.90	2.16	2 × 2.17	3.25	2 × 3.33
Br	2 × 2.42	0.92	2.17	2 × 2.16	3.26	2 × 3.44
CH ₃	2 × 2.40	1.43	2.15	2 × 2.30	3.29	

XCNCSe						
X	V(Se)	V(N,X)	V(Se,C)	V(C,N)	V(N)	V(X)
F	2 × 2.69	0.51	1.60 1.51	2 × 1.56	3.12	2 × 3.43
Cl	2 × 2.77	0.98	1.50 1.56	2 × 1.58	2.98	2 × 3.21
Br	2 × 2.79	0.92	1.35 1.64	2 × 1.60	3.0	2 × 3.33
CH ₃	5.87	1.82	2.89	3 × 1.85		

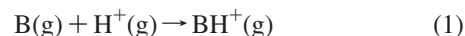
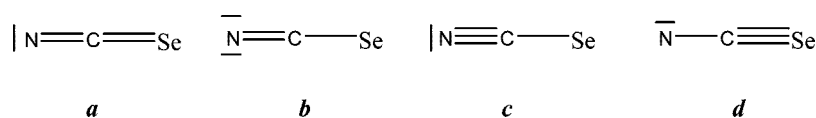
these bonding analysis have been carried out at the same level used for the geometry optimization.

Results and Discussion

The optimized geometries of the different compounds under investigation and their most stable protonated species are given in Figure 1. The calculated total energies are summarized in Table S1 of the Supporting Information.

Relative Stability and Protonation. Although protonation at the halogen, selenium, and nitrogen atoms have been considered, in all cases, for both selenocyanates and isoselenocyanates, nitrogen protonation is by far the most favorable process, so in what follows we will refer exclusively to the nitrogen protonated species. The calculated proton affinity and gas-phase basicity, defined as the negative of the enthalpy and free energy for reaction 1, respectively, are given in Table 1. This table also includes the relative stability of the isoselenocyanates with respect to the analogue selenocyanates.

Scheme 1



The first conspicuous fact is that halogen selenocyanates are systematically more stable than the corresponding isoselenocyanate isomer, similar to what has been reported before for the corresponding thio-derivatives.^{15,17} The opposite is found for the methyl derivative, where the isoselenocyanate isomer is predicted to be 23.3 kJ mol⁻¹ more stable than the selenocyanate one. The stability gap decreases in the order F > Cl > Br. Importantly, the same stability trends are observed for the corresponding N-protonated species, with the exception of the methyl derivative. For the halogen derivatives, the stability gap between isoselenocyanate and selenocyanate forms is rather similar to that calculated for the neutral forms, and as a consequence, both isoselenocyanate and selenocyanate halogen derivatives exhibit rather similar proton affinities and gas-phase basicities. For the methyl derivatives, both protonated forms are almost degenerate, and since the neutral isoselenocyanate is ~23 kJ mol⁻¹ more stable than the selenocyanate, its PA is about 23 kJ mol⁻¹ smaller.

Bonding Analysis of the Neutral Compounds. To gain some insight into the origin of the stability trends discussed in the previous section, it is necessary to carry out an analysis of the bonding similarities and dissimilarities of both families of compounds. Table 2 presents the valence basin populations of both series of compounds.

The bonding of the CNSe moiety in both families of compounds could be described, in principle, in terms of the superposition of the four mesomeric structures depicted in Scheme 1.

The values in Table 2, indicate that for the selenocyanates, the characteristics of the CN and CSe bonds are almost independent of the substituent and point to a significant contribution of the mesomeric form **c**, as reflected in the population of the V(C,N) basin. The population of the V(C,Se) basin clearly indicates that the contribution of mesomeric form **a**, although small is not negligible. In agreement with this description, the weight of these mesomeric forms estimated by means of the NRT approach are about 87% and 11% for forms **c** and **a**, respectively, with negligible contributions from form **b**. The NRT result is not apparently fully consistent with the ELF population of the V(N) basin which requires that the weights of formally ionic structures such as **b** to be greater than 50%. However, the NRT mesomeric structures being of the Coulson–Fisher type are polarized and therefore implicitly account for the ionic component. Also consistent with the ELF populations, the weights of these forms are practically independent of the substituent, as well as the Wiberg bond orders, that for the CN bond is 2.81 and for the CSe bond, 1.12. As expected, it can be observed that in the selenocyanate derivatives the ionic character of the Se–X (X = F, Cl, Br) bond decreases

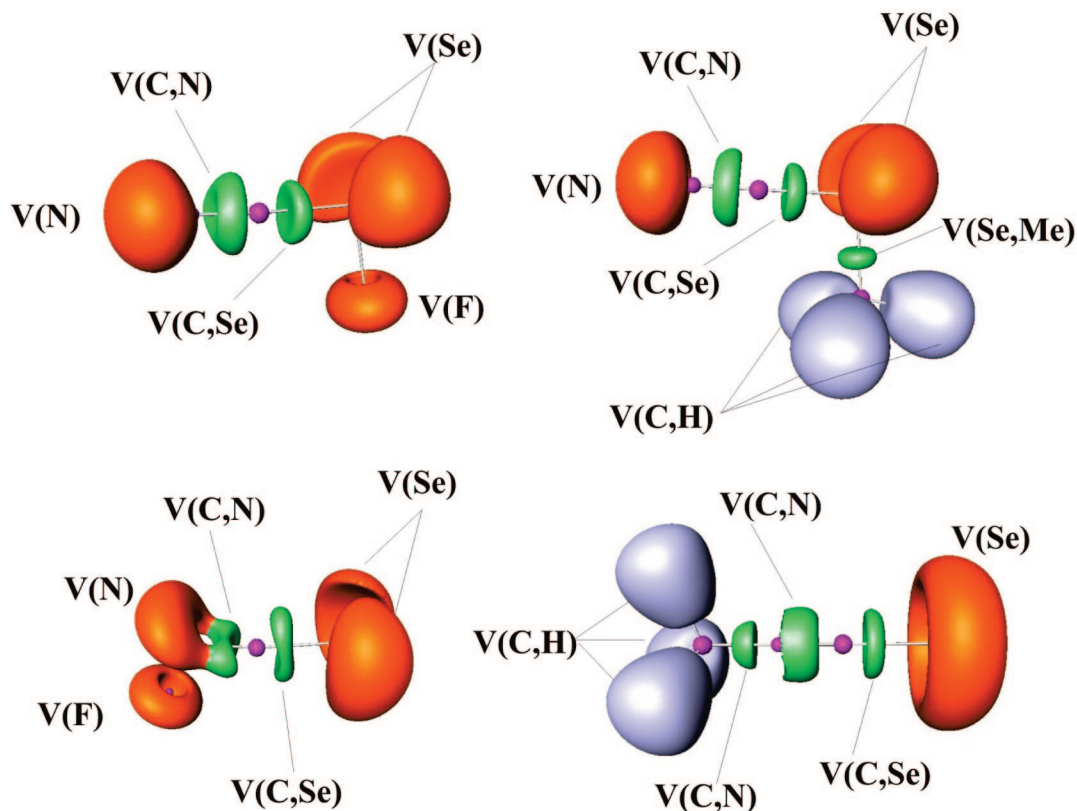


Figure 2. Three-dimensional representations of ELF isosurfaces with ELF = 0.80 for the F and Me derivatives of selenocyanates and isoselenocyanates. Blue lobes correspond to V(C,H) basins, orange lobes correspond to V(N), V(Se), and V(F) basins associated with N, Se, and F lone-pairs. Green lobes correspond to V(C,Se) and V(C,N) basins.

with the halogen atom electronegativity as testified by the V(Se,X) basin population. Coherently, the Wiberg bond orders for these linkages increase slightly on going from F to Br (0.73, 0.95, 0.98), whereas the electron density at the BCP decreases (0.141, 0.110, 0.099 au, respectively) as a consequence of the size increase of the substituent. The same behavior is observed for the delocalization indexes (0.96, 1.16, 1.22). The constancy along the series of the characteristics of the CN and CSe bonds are also mirrored in the constant values of the electron densities at the BCPs, which for the CSe bond vary from 0.173 to 0.171, whereas for the CN bond, it is constant and equal to 0.457. For these bonds, the delocalization indexes also remain nearly constant, ~ 1.18 for CSe and ~ 2.34 for CN.

There are significant changes on going from the selenocyanates to the corresponding isoselenocyanates. The first important change affects to the CSe bond, for which two connected disynaptic basins, pointing to a certain C=Se double bond character (see Figure 2) are located with a population about $1 e^-$ greater than for the selenocyanate isomers. The delocalization indexes, close to 2.0, are consistent with this interpretation.

The population of the V(C,N) disynaptic basins, as well as the CN delocalization index, also clearly decreases. Both changes point to a significant participation of mesomeric form **a** and, accordingly, to a parallel decrease of the participation of form **c**. A NRT analysis, actually shows that on going from the selenocyanate to the isoselenocyanate derivative, the weight of form **a** dramatically increases (from 11% to 61% for the F derivative and to 52% for the Cl and

Br derivatives). Concomitantly, the weight of the mesomeric form **c** decreases from 87% to 37% in the case of F derivative and to 46% in the case of the Cl and Br derivatives.

The aforementioned changes in the bonding patterns are reflected in both the electron densities at the BCPs and at the molecular force field. As a matter of fact, the electron density at the CN BCP decreases from 0.457 au in the selenocyanates to 0.411 au in the iso-derivatives. The electron density at the CSe BCP, which for the selenocyanates was 0.172 au, on average, becomes 0.197 au in average for the isoselenocyanates. As far as the stretching frequencies are concerned, while for selenocyanates the CN and CSe stretching modes appear at 2255 and 545 cm^{-1} , respectively, for the iso-derivatives, they appear in the regions of 1980 and 840 cm^{-1} , respectively, the latter being strongly coupled with the NX stretching mode.

Bonding changes are also significant for the Me derivative, but while for the halogen derivatives form **a** becomes dominant, for the Me derivative, form **c** still weights more than form **a**, even though their participation is rather similar (56% and 43%, respectively). This is consistent with the fact that, whereas in the methyl derivative the XNCSe skeleton is linear, for the halogen derivatives it is not and the XCN angle varies from 114.6° to 131.7° on going from the F- to the Br-substituted compound. Once more, the electron densities at the BCPs are in agreement with the previous discussion. The electron density at the CN BCP decreases by about 0.05 au, whereas that the CSe BCP increases by about 0.03 au.

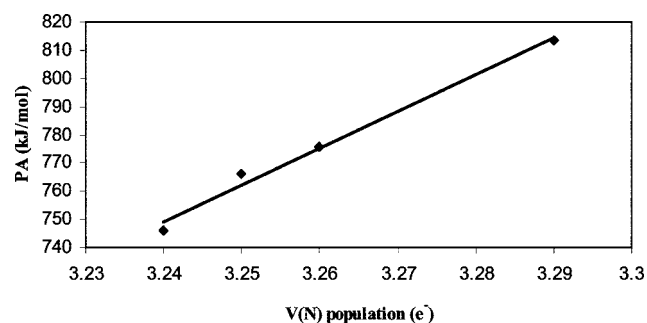
Table 3. Valence Basin Populations for N-Protonated Selenocyanates and Isoselenocyanates Derivatives

X	V(Se)	V(Se,X)	V(Se,C)	V(C,N)	V(N)	V(N,H)	V(X)
F	2 × 2.26		2.52	2.81		2.37	2 × 3.77
				2.25			
Cl	2 × 2.32	0.94	2.53	2.35		2.36	2 × 3.28
				2.74			
Br	2 × 2.33	0.99	2.54	2.29		2.35	6.76
				2.82			
CH ₃	2 × 2.30	1.35	2.59	2.15		2.33	
				2.98			

X	V(Se)	V(N,X)	V(Se,C)	V(C,N)	V(N)	V(N,H)	V(X)
F	2 × 2.37	0.66	1.81	1.33	0.76	2.09	2 × 2.22
			1.88	1.33	0.76		2.25
Cl	2 × 2.42	1.12	1.78	1.30	0.77	2.06	2 × 2.63
			1.87	1.30	0.77		2 × 0.53
Br	2 × 2.44	1.12	1.73	1.32	0.80	2.02	2 × 2.02
			1.87	1.32	0.80		2.54
CH ₃	2 × 2.47	1.63	1.76	1.36	0.59	2.04	
			1.81	1.36	0.59		

Bonding Analysis of the Protonated Compounds. The valence basin populations of the N-protonated selenocyanates and isoselenocyanates are summarized in Table 3.

It can be observed that N protonation leaves the number of basins of selenocyanate derivatives unchanged because a density transfer toward V(C,N) is possible since the SeC bond has mostly a single bond character. Hence, following the prescription of the “least topological change”,⁶⁷ the protonation occurs in the most populated basin provided the number of basins remains constant, in agreement with the fact the N-protonation is strongly favored with respect to X- or Se-protonation. Interestingly, there is also a rather good linear correlation between the calculated proton affinities and the population of the V(N) basin, which is the one directly involved in the protonation process (see Figure 3). The same correlation cannot be established for the isoselenocyanate derivatives because the number of basins is not preserved. In this series, the number of basins is increased by 2. As CSe has a strong double bond character, a charge of about 1 e⁻ from V(N) would make the carbon hypervalent, therefore the opposite transfer (i.e., toward V(N)) is observed and the former V(N) basin gives rise to one V(N,H) basin and two symmetrically disposed V(N) basins. The trigonal bipyramid arrangement of the basins around the N center is consistent with Gillespie’s VSEPR rules.

**Figure 3.** Linear correlation between the calculated proton affinity (PA) and the population of the V(N) basin for selenocyanate derivatives.

It is also apparent that N-protonation triggers a certain electron density reorganization, through a slightly larger participation of mesomeric form **a**, leading to an increase of the population of the V(C,Se) basin. In fact, the weight of this form, according to the NRT analysis, increases up to 16% and the BO of the CSe bond becomes 1.21. Quite interestingly, also for the isoselenocyanates there is a reinforcement of the CSe bond upon N-protonation, but even stronger than that observed for the selenocyanate analogues. This is nicely illustrated by the increase in both the population of the V(C,Se) basin, from about 3.1 e⁻ to 3.7 e⁻, on average, and the electron density at the BCP (from 0.19 to 0.21 au), which therefore results in a significant increase of the Wiberg BO, which for the neutral species was around 2.0 and for the N-protonated ones becomes typically around 2.4. Simultaneously, the CN bond loses part of its double bond character (its BO being only 1.48). This dramatic increase in the CSe BO and in the population of the V(C,Se) basin points to a significant participation of mesomeric form **d** (see Scheme 1), which is indeed confirmed by a NRT analysis, which shows this form to become dominant (52%): the second dominant one (43%) is form **a**.

Relationship between Stability and Bonding. One question remains still to be answered, why are the selenocyanates halogen derivatives more stable, in general, than the corresponding iso-analogues, whereas for the methyl substituent, it is the other way around? As we have mentioned above, the characteristics of the CN and CSe bonds within each family of isomers are rather constant when the substituents are halogens but differ significantly when the substituent is a methyl group. One of the most striking differences is that on going from the selenocyanates to the iso-derivatives, the CN linkage becomes significantly weaker for the halogen derivatives, but not much for the methyl derivative. As a matter of fact, the ELF of the methyl-isoselenocyanate (see Figure 2) clearly shows a cylindrical symmetry of the CN basin, compatible with a dominant triple bond character, whereas for the F derivative, two connected basins are found in this region, which are consistent with a double bond character. The electron density at the CN BCP also reflects this difference, being larger (0.420 au) for the Me derivative than for the F derivative (0.410 au). This change would imply a larger destabilization of the system on going from the selenocyanate isomer to the iso-analogue when the substituent is F than when the substituent is Me. To this, some other important differences in the characteristics of the Se–X and N–X bonds are to be added. As shown in Figure 2, the Se–Me bond has a clear covalent character, whereas the Se–X bond, when X is a halogen atom, is strongly ionic in character, as reflected by the absence of valence basins in the Se–X region. The rather large polarizability of Se renders this interaction very strong. The important consequence is that the Se–X (X = F, Cl, Br) bonds are stronger than the Se–Me bond. As a matter of fact, the calculated Se–F bond dissociation energy, for instance, is 59 kJ mol⁻¹ greater than the Se–Me bond dissociation energy. On the other hand the N–Me bond in the iso-derivatives is significantly stronger than the N–X (X = F, Cl, Br) as clearly illustrated by the populations of the corresponding V(N,X) basins. This is not

surprising if one takes into account the fact that the N–X bond involves two very electronegative atoms when X is a halogen, and as was the case in the F₂ molecule, the bond is weak because electron density accumulates preferentially in the vicinity of both atoms rather than in the internuclear region.⁶⁸ This is clearly confirmed by the N–X dissociation energies in the isoselenocyanates derivatives. For example, the N–Me bond dissociation energy is 149 kJ mol^{–1} greater than the N–F bond dissociation energy.

Conclusions

According to our analysis of the bonding in selenocyanates and isoselenocyanates derivatives in terms of ELF, AIM, and NBO approaches, there are three main factors which explain why the former are more stable than the latter when the substituents are halogens, whereas for alkyl substituents, it is the other way around: (a) the Se–X (X = F, Cl, Br) bonds are much stronger than the Se–X (X = Me) bonds; (b) the N–X (X = F, Cl, Br) bonds are much weaker than the N–X bonds (X = Me) ones; (c) on going from the selenocyanates to the iso-selenocyanates, there is a significant weakening of the CN bond, which becomes essentially a double bond, when the substituents are halogen atoms, whereas upon methyl substitution the CN bond retains its triple bond character.

The same stability trends are observed for the corresponding N-protonated species. More importantly, the calculated stability differences are rather similar to those obtained for the neutral compounds, with the only exception of the methyl derivative. The obvious consequence is that selenocyanates and isoselenocyanates exhibit rather similar basicities in the gas-phase. Only for the methyl derivative, the latter isomer is 21 kJ mol^{–1} more basic than the former. Both types of isomers behave as nitrogen bases in the gas phase.

Acknowledgment. This work has been partially supported by the DGI Project No. CTQ2006-08558/BQU, by the Project MADRISOLAR (reference S-0505/PPQ/0225) of the Comunidad Autónoma de Madrid and by Consolider on Molecular Nanoscience CSD2007-00010. C.T. acknowledges a FPI grant from the Ministerio de Educación y Ciencia of Spain. A generous allocation of computing time at the CCC of the UAM is also acknowledged.

Supporting Information Available: B3LYP/6–311+G(3df,2p) total energies and thermal corrections to the enthalpy and entropies for selenocyanates, iso-selenocyanates, and their nitrogen protonated species. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

References

- (1) Norbury, A. H. *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.* **1965**, 17, 231.
- (2) Patai, S., Ed. *the Chemistry of Cyanates and Their Thio Derivatives*; Wiley: New York, 1977; Vol. Parts 1 and 2.
- (3) Weaver, W. E.; Whaley, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 2115.
- (4) Franklin, W. J.; Werner, R. L.; Ashby, R. A. *Spectrochim. Acta* **1974**, A-30, 387.
- (5) Arase, A.; Masuda, Y. *Chem. Lett.* **1976**, 1115.
- (6) Tamura, Y.; Adachi, M.; Kawasaki, T.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2251.
- (7) Franklin, W. J.; Werner, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 3003.
- (8) Franklin, W. J.; Werner, R. L.; Ashby, R. A. *Spectrochim. Acta* **1974**, A 30, 1293.
- (9) Huang, Y.; Chen, R. Y. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 377.
- (10) Sommen, G. L.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3128.
- (11) Gerbaux, P.; Dechamps, N.; Flammang, R.; Reddy, P. N.; Srinivas, R. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2006**, 20, 151.
- (12) Richards, R. J.; Davis, R. W.; Gerry, M. C. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 915.
- (13) Frost, D. C.; Macdonald, C. B.; McDowell, C. A.; Westwood, N. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4423.
- (14) Jonkers, G.; Grabandt, O.; Mooyman, R.; Delange, C. A. *J. Electron Spectr.* **1982**, 26, 147.
- (15) Leung, H.; Suffolk, R. J.; Watts, J. D. *Chem. Phys.* **1986**, 109, 289.
- (16) Jonkers, G.; Mooyman, R.; Delange, C. A. *Mol. Phys.* **1981**, 43, 655.
- (17) Li, Y. M.; Qiao, Z. M.; Sun, Q.; Zhao, J. C.; Li, H. Y.; Wang, D. X. *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 8446.
- (18) Medarde, M.; Lopez, J. L.; Morillo, M. A.; Tome, F.; Adeva, M.; Sanfeliciano, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8097.
- (19) González, A. I.; Mó, O.; Yáñez, M. *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103, 1662.
- (20) Panda, A.; Mughesh, G.; Singh, H. B.; Butcher, R. J. *Organometallics* **1999**, 18, 1986.
- (21) Krief, A.; Delmotte, C.; Colaux-Castillo, C. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1709.
- (22) Nguyen, T. M.; Lee, D. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3161.
- (23) Braverman, S.; Zafrani, Y.; Gottlieb, H. E. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9177.
- (24) Kennedy, R. A.; Mayhew, C. A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, 3, 5511.
- (25) Sanz, P.; Mó, O.; Yáñez, M. *Chem.—Eur. J.* **2002**, 8, 3999.
- (26) Nguyen, T. M.; Guzei, I. A.; Lee, D. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6553.
- (27) Uehlin, L.; Fragale, G.; Wirth, T. *Chem.—Eur. J.* **2002**, 8, 1125.
- (28) Thompson, K. C.; Canosa-Mas, C. E.; Wayne, R. P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, 4, 4133.
- (29) Sanz, P.; Mó, O.; Yáñez, M. *New* **2002**, 26, 1747.
- (30) Graiff, C.; Predieri, G.; Tiripicchio, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 1659.
- (31) Musaev, D. G.; Geletii, Y. V.; Hill, C. L.; Hirao, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3877.
- (32) Bachrach, S. M.; Demoin, D. W.; Luk, M.; Miller, J. V. *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 4040.
- (33) Poleschner, H.; Seppelt, K. *Chem.—Eur. J.* **2004**, 10, 6565.
- (34) Bajor, G.; Veszpremi, T.; Riague, E. H.; Guillemin, J. C. *Chem.—Eur. J.* **2004**, 10, 3649.
- (35) Cardey, B.; Enescu, M. *ChemPhysChem* **2005**, 6, 1175.

- (36) Tuononen, H. M.; Suontamo, R.; Valkonen, J.; Laitinen, R. S.; Chivers, T. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 6309.
- (37) Guillemin, J. C.; Riague, E. H.; Gal, J. F.; Maria, P. C.; Mó, O.; Yáñez, M. *Chem.—Eur. J.* **2005**, *11*, 2145.
- (38) Bleiholder, C.; Werz, D. B.; Koppel, H.; Gleiter, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2666.
- (39) Iwamoto, T.; Sato, K.; Ishida, S.; Kabuto, C.; Kira, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16914.
- (40) Dutton, J. L.; Tuononen, H. M.; Jennings, M. C.; Ragogna, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12624.
- (41) Coles, M. P. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1993.
- (42) Anderson, J. S. M.; Ayers, P. W. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9*, 2371.
- (43) Berski, S.; Gajewski, G.; Latajka, Z. *J. Mol. Struct.* **2007**, *844*, 278.
- (44) Pearson, J. K.; Boyd, R. J. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 3152.
- (45) Salon, J.; Sheng, J.; Jiang, J. S.; Chen, G. X.; Caton-Williams, J.; Huang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4862.
- (46) Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Desenko, S. M.; Leszczynski, J. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 2368.
- (47) Kaur, D.; Sharma, P.; Bharatam, P. V.; Kaur, M. *Int. J. Quantum Chem.* **2008**, *108*, 983.
- (48) Pearson, J. K.; Boyd, R. J. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 1013.
- (49) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372.
- (50) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
- (51) Pearson, J. K.; Ban, F. Q.; Boyd, R. J. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 10373.
- (52) Trujillo, C.; Mó, O.; Yáñez, M.; Tortajada, J.; Salpin, J.-Y. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 5479.
- (53) Trujillo, C.; Mó, O.; Yáñez, M. *ChemPhysChem*, **2008**, [Online] DOI: 10.1002/cphc.200800215.
- (54) Becke, A. D.; Edgecombe, K. E. *J. Chem. Phys.* **1990**, *92*, 5397.
- (55) Silvi, B.; Savin, A. *Nature* **1994**, *371*, 683.
- (56) Savin, A.; Becke, A. D.; Flad, J.; Nesper, R.; Preuss, H.; Vonscherner, H. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 409.
- (57) Silvi, B. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 3081.
- (58) Kohout, M.; Pernal, K.; Wagner, F. R.; Grin, Y. *Theor. Chem. Acc.* **2004**, *112*, 453.
- (59) Silvi, B. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 256.
- (60) Noury, S.; Krokidis, X.; Fuster, F.; Silvi, B. *Comput. Chem.* **1999**, *23*, 597.
- (61) *Amira 3.0* Template Graphics Software Inc.: San Diego, CA, 2002.
- (62) Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*; Clarendon Press: Oxford, U.K., 1990.
- (63) Fradera, X.; Austen, M. A.; Bader, R. F. W. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 304.
- (64) Wiberg, K. B.; Bader, R. F. W.; Lau, C. D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 985.
- (65) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899.
- (66) Glendening, E. D.; Badenhoop, J. K.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Bohmann, J. A.; Morales, C. M.; Weinhold, F. *NBO-5.0*; Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin: Madison, WI, 2004; <http://www.chem.wisc.edu/~nbo5> (accessed March 23, 2008).
- (67) Fuster, F.; Silvi, B. *Chem. Phys.* **2000**, *252*, 279.
- (68) Cremer, D.; Kraka, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *96*, 612.

CT800178X

Artículo V

A theoretical study of hydration effects on the prototropic tautomerism of selenouracils†

Cristina Trujillo, Otilia Mó and Manuel Yáñez*

Received 29th May 2007, Accepted 12th July 2007

First published as an Advance Article on the web 15th August 2007

DOI: 10.1039/b708045j

The prototropic tautomerism of 2-, 4-selenouracil and 2,4-diselenouracil has been studied using density functional theory (DFT) methods, at the B3LYP/6–311 + G(3df,2p)//B3LYP/6–31G(d,p) level. The relative stability order of selenouracil tautomers does not resemble that of uracil tautomers, but it is similar to that of thiouracils, even though the energy gaps between the different tautomers of selenouracils are smaller than for thiouracils. The tautomerism activation barriers are high enough as to conclude that only the oxo-selenone or the diselenone structures should be found in the gas phase. The specific interaction with one water molecule reduces these barriers by a half, but still the oxo-selenone form is always the most stable tautomer. The addition of a second water molecule has a relatively small effect, as well as bulk effects, evaluated by means of a continuum-polarized model. For isolated 2- and 4-selenouracils, the more favorable tautomerization process corresponds to a hydrogen transfer towards the selenium atom, the activation barriers for transfer towards the oxygen atom being much higher. This situation changes when specific and bulk effects are included, and the latter process becomes the more favorable one. For 2,4-diselenouracil the more favorable tautomerization, in the gas phase, corresponds to the H shift from N1 to the Se atom at C2, while solvation effects favor the transfer from N3 to the Se atom at C4.

Introduction

A great deal of attention has been devoted over the last decade to investigate the properties and reactivity of uracil and uracil derivatives^{1–13} because uracil is one of the five nucleobases and therefore an important component of nucleic acids, among other reasons. Also, the thio-derivatives of uracil have attracted a similar interest^{14–18} because 2-thiouracil and 4-thiouracil have been identified as minor components of t-RNA, and they can be used as anticancer and antithyroid drugs.¹⁹ Surprisingly, selenouracils have received much less attention, in spite of the fact that selenium is also present in anaerobic enzymes in the form of selenocysteine,^{20–22} and in the t-RNA of some species as 5-methylaminomethyl-2-selenouracil. Furthermore, this compound seems to be involved in condon–anticodon interactions.²⁰ Also importantly, some selenouracil derivatives, such as the 6-propyl-2-selenouracil, were found to be more potent inhibitors of Type I iodothyronine deiodinase, associated with Grave's disease,²¹ than their thio-analogues. The high potency of selenouracils seems to be related to their capacity to form stable enzyme–selenouracil diselenide.²³ It has been also found that the replacement of sulfur by selenium in 6-*n*-propyl-2-thiouracil increases the antiperoxidase activity of this compound.²⁴

One of the more important characteristics of uracil and its thio- and seleno-derivatives is that they may exist in many tautomeric forms, which seem to be crucial in order to explain the mutation occurring during DNA duplication.^{25,26} Not surprisingly then,

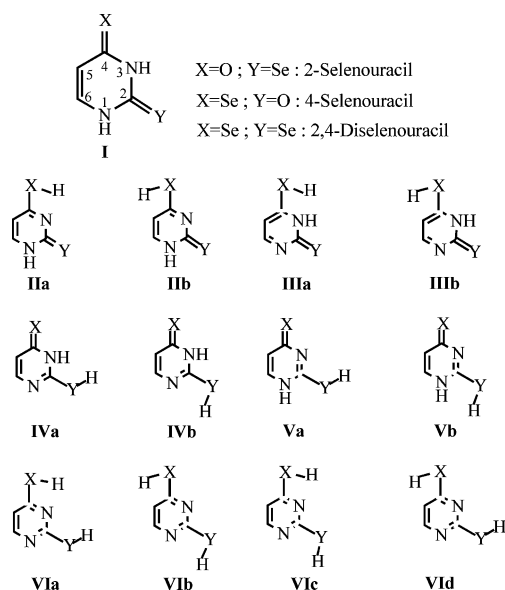
the tautomerism in uracil and in thio-uracils is nowadays a well characterized phenomenon.^{14,16–18,27} However, the same cannot be said with respect to the tautomerism in selenouracils. As a matter of fact, and to the best of our knowledge, only the relative stabilities of the different tautomers of 2,4-diselenouracil have been reported in the literature,²⁸ while there is a complete lack of both experimental and theoretical studies on the relative stability of the different tautomers of 2- and 4-selenouracil, and in no cases have the prototropic tautomerization barriers been reported. The aim of this paper is to provide reasonably accurate estimates of these relative stabilities as well as of the activation barriers connecting the different tautomers, through the use of density functional theory calculations. The substitution of oxygen or sulfur by a bulkier and more polarizable selenium atom may significantly alter the structural patterns of nucleic acids as well as their relative stabilities.^{22,29–33} Such geometrical and energetic changes might play a role in nucleic acid conformation and in the hydrogen-bonding potentiality of the seleno derivatives. Hence, a good knowledge of the structure and relative stability of the different tautomers of the three selenouracils might constitute a first step in the understanding of reasons behind the differential role of uracil, thiouracil and selenouracil in biological processes. It is also a well established fact that a reduced number of water molecules catalyze this kind of tautomeric processes,^{34–41} due to the ability of water to behave both as proton donor and proton acceptor. Hence, our second goal will be to investigate the effect of hydration in this prototropic tautomerism. For this purpose we have also investigated the specific effect of one and two solvating water molecules, and the effect of the bulk on both the relative stability of the more stable tautomers and on the barriers connecting them.

Departamento de Química, C-9, Universidad Autónoma de Madrid, Cantoblanco, 28049 Madrid, Spain

† Electronic supplementary information (ESI) available: supporting tables and figures. See DOI: 10.1039/b708045j

Computational details

The different tautomers (**I–VI**) of selenouracils are shown in Scheme 1. In what follows we will designate as X and Y the heteroatoms bonded to C4 and C2, respectively. It should be noted that most of these tautomers have several conformers, two for tautomers **II**, **III**, **IV** and **V**, and four for tautomers **VI**. Hence, in principle for each derivative there are 13 different structures. The geometries of the 39 different conformers of 2-, 4- and 2,4-selenouracil have been optimized by using the hybrid density functional B3LYP method, which combines the three-parameter nonlocal hybrid exchange potential used by Becke⁴² with the nonlocal correlation functional of Lee *et al.*⁴³ This approach has been shown to yield reliable geometries for a wide variety of systems,^{44–48} and in particular for the study of tautomerization processes in compounds similar to those studied here.^{14,49–51} All the calculations were performed using the 6–31G(d,p) basis set for all atoms in the system. The harmonic vibrational frequencies of the different stationary points of the potential energy surface (PES) have been calculated at the same level of theory used for the geometry optimization in order to identify the local minima and the transition states (TS), as well as to estimate the corresponding zero-point energy (ZPE) corrections.



Scheme 1

In order to obtain more reliable energies for the local minima as well as for the transition states, final energies have been evaluated by the use of the same functional combined with the 6–311 + G(3df,2p) basis set.

The binding characteristics were analyzed by means of the atoms in molecules (AIM) theory of Bader.⁵² For this purpose we have located the relevant bond critical points (bcp) in order to obtain the corresponding molecular graphs. To perform the AIM analysis we have used the AIMPAC series of programs.⁵³ Also the natural bond orbital (NBO) approach,⁵⁴ has been employed to obtain atomic charges and to analyze possible second-order perturbation orbital interactions.

Hydration effects have been analyzed for the three most stable tautomers of each derivative and for the transition states con-

necting them, using a mixed model as follows. Specific hydration effects were taken into account by considering hydrated complexes with one and two molecules of water. The effect of the bulk was then accounted for by introducing these hydrated complexes in a solvent cavity, through the use of a continuum-polarized model, as implemented in the Gaussian-03 series of programs.⁵⁵ The effect of the second solvating water molecule was only investigated for 2-selenouracil and 4-selenouracil.

Results and discussion

Tautomer stability

The energy profiles associated with the tautomerization processes of 2-, 4- and 2,4-selenouracils are given in Fig. 1(a–c). The relative energies of all tautomers, after including the ZPE corrections, are given in Table 1. Tables S1 and S2 in the electronic supplementary information (ESI†) contain the total energies of the different stationary points and their optimized geometries, respectively.

The first conspicuous fact is that, as it has been found previously for uracil and its thio-derivatives, for selenouracils the oxo-selenone form **I** is always the global minimum of the potential-energy surface. Moreover, the energy gap between this form and the remaining tautomers is large enough as to conclude that form **I** will be the only one found in the gas phase for the three derivatives under investigation. Also importantly, the calculated dipole moments of forms **I** are quite large (4.72, 4.97 and 4.88 D, for 2-, 4- and 2,4-selenouracils, respectively) and they decrease significantly on going to the second or third more stable tautomers (**IVb**: 2.97, 4.32, and 3.97 D, respectively, and **VIc**: 1.28, 1.86 and 1.77 D, respectively). Hence, the interaction of forms **I** with polar solvents will be significantly large. We shall show in forthcoming sections, that indeed this form is also the dominant one in aqueous solution.

Similar to what has been found for uracil and thiouracils, the enol-selenol structures (**VIa–c**) are systematically among the more stable tautomers, which has been explained by the tendency of the pyrimidine ring to adopt the aromatic structure.¹⁷ However, as shown in Fig. 1(a–c), for the three selenouracils the tautomer **IVb** is equally as stable or slightly more stable than tautomers **VIa** or **VIc**.

It is also worth noting that tautomer **IVb** is always more stable than tautomer **Va**. In other words, the hydrogen shift from N1 towards the heteroatom Y yields a tautomer which is 8–10 kcal

Table 1 Relative energies (ΔE , kcal mol^{−1}) of 2-, 4- and 2,4-selenouracils

Tautomer	ΔE /kcal mol ^{−1}		
	2-Selenouracil	4-Selenouracil	2,4-Diselenouracil
I	0.0	0.0	0.0
IIa	11.7	11.4	11.3
IIb	17.9	12.0	11.9
IIIa	22.9	16.0	16.1
IIIb	20.8	16.2	16.3
IVa	9.5	17.2	8.4
IVb	9.3	10.4	8.0
Va	17.5	19.1	17.6
Vb	18.1	28.1	18.2
VIa	9.6	12.3	10.4
VIb	14.0	12.1	8.1
VIc	9.5	11.8	7.9
VIId	13.9	12.4	8.1

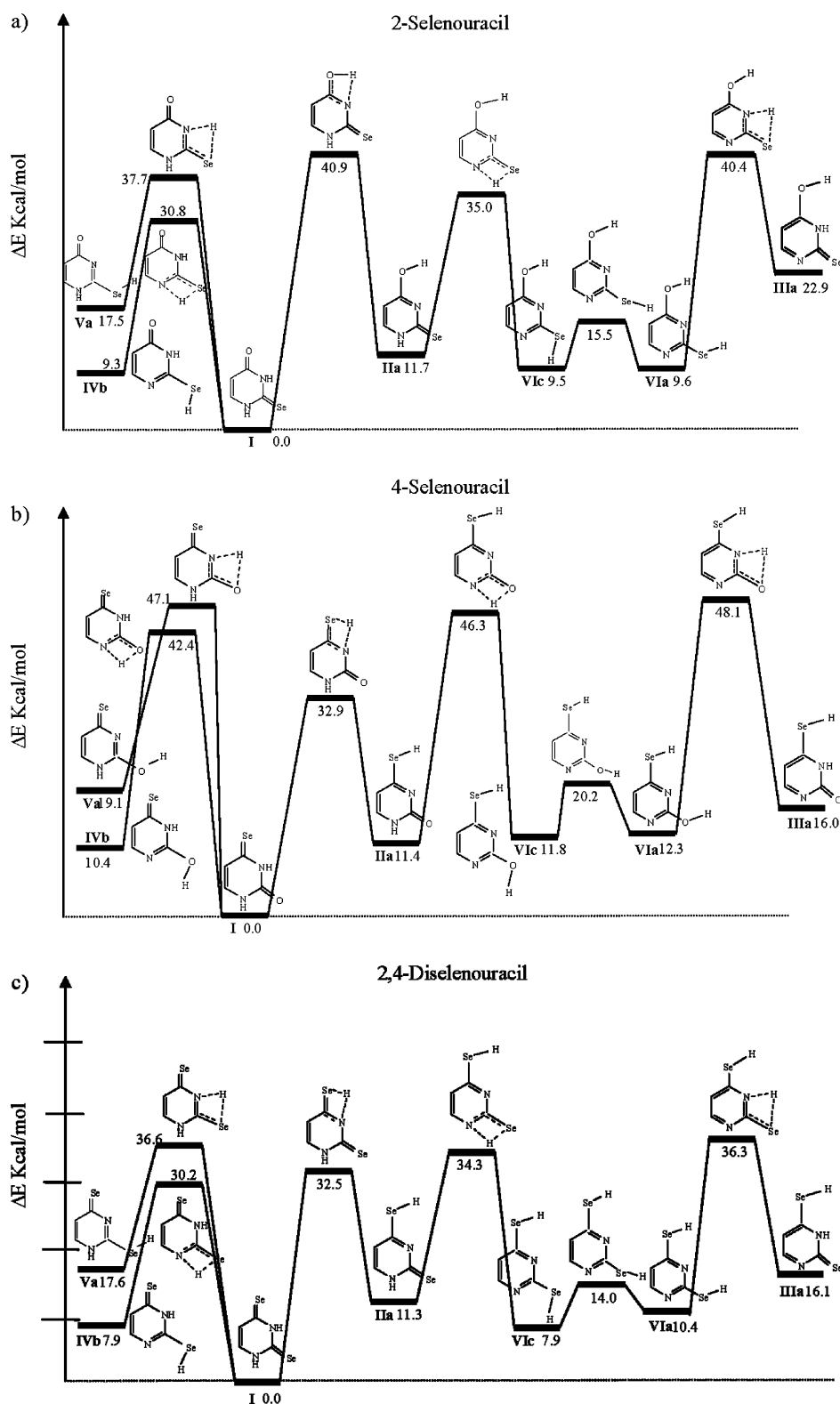


Fig. 1 Energy profile for the different tautomerization processes of a) 2-selenouracil, b) 4 selenouracil, and c) 2,4-diselenouracil. Relative energies in kcal mol⁻¹ include ZPE corrections.

mol⁻¹ more stable than the tautomer produced when the hydrogen atom is shifted from N3. The lower stability of tautomer **Va** may be understood taking into account that the stabilizing non-bonded interaction between the positively charged hydrogen atom (natural

net charge +0.46) attached to N3 and the negatively charged heteroatom X (natural net charge -0.61) that takes place in **I** and in **IVb** is replaced in form **Va** by the repulsive interactions between the N3 nitrogen lone-pair and the lone pairs of X. On the

other hand, a second-order NBO analysis clearly shows that while form **Va** exhibits a typical quinonoid structure, with two double bonds localized at C2N3 and C5C6, in form **IVb**, besides the two double bonds localized at N1C2 and C2C3, there is also a certain delocalization affecting the N1C2 and the C3C4 bonds, which, accordingly, have a partial double bond character. Consistently, these two bonds are 0.008 and 0.024 Å shorter in **IVb** than in **Va**.

For similar reasons, the activation barrier connecting the global minimum with **IVb** is from 5 to 7 kcal mol⁻¹ lower than that connecting **I** and **Va**.

Tautomer **IIa** is also always lower in energy than tautomer **IIIa**, because while in the former there is a stabilizing non-bonded interaction between the hydrogen atom of the X–H group and N3, in the latter there is a repulsive one between the hydrogen atom of the X–H group and the hydrogen atom attached to N3. Similar reasons are behind the larger stability of tautomer **IVb** with respect to tautomer **IVa**, particularly for 4-selenouracil.

There are however, some subtle dissimilarities among the three derivatives. For instance, for 2-selenouracil and 2,4-selenouracil form **VIc** is very close in energy to form **IVb**, and form **IIa** lies more than 2 kcal mol⁻¹ higher, whereas for 4-selenouracil these three forms are very close in energy, form **IIa** being slightly more stable than form **VIc**. In general, one should expect a stabilization of the system on going from **IIa** towards **VIc**, due to the aromatization of the system. However, in 4-selenouracil this involves going from a keto to an enol function and therefore, in this case, form **VIc** becomes slightly less stable than form **IIa**.

However, the larger dissimilarities are associated with the tautomerization barriers. Although, as mentioned above, form **IVb** is always the second most stable tautomer, it is not always the more favorable one from a kinetic point of view. As illustrated in Fig. 1(a), for 2-selenouracil the formation of **IVb** from the global minimum requires a much lower activation barrier than the formation of **IIa**, while for 4-selenouracil it is the other way around (see Fig. 1(b,c)). This can be easily explained if one takes into account that the evolution from **I** to **IIa** in the latter case changes a C=Se group into a C–SeH group, while in 2-selenouracil the same process changes a C=O group into a C–OH group. For 2,4-diselenouracil, both barriers are much closer, since in both cases a C=Se group is changed into a C–SeH group, although the formation of tautomer **IVb** is slightly more favorable than the formation of tautomer **IIa**. The same arguments explain why the **IIa**–**VIc** and the **VIa**–**IIIa** tautomerization barriers are much larger for 4-selenouracil than for 2- and 2,4-selenouracils. Hence, we may conclude that for 2- and 4-selenouracil the more favorable tautomerization process, with origin in the global minimum **I**, corresponds to a hydrogen shift towards the Se atom from N1 in 2-selenouracil and from N3 in 4-selenouracil. Accordingly, although **IVb** is in both cases the second more stable tautomer, in 4-selenouracil form **IIa** is kinetically favored. For 2,4-diselenouracil, **IVb** is thermodynamically and kinetically favored with respect to **IIa**.

We have considered it of interest to compare the relative stabilities of the different selenouracil tautomers with those of their thiouracil counterparts at the same level of theory.¹⁴ This comparison is carried out in Fig. 2(a–c).

It is apparent that there is a reasonably good linear correlation between both sets of values for 2- and 4-substituted derivatives (Fig. 2(a,b)), whereas the scatter is a little bit larger for the 2,4-

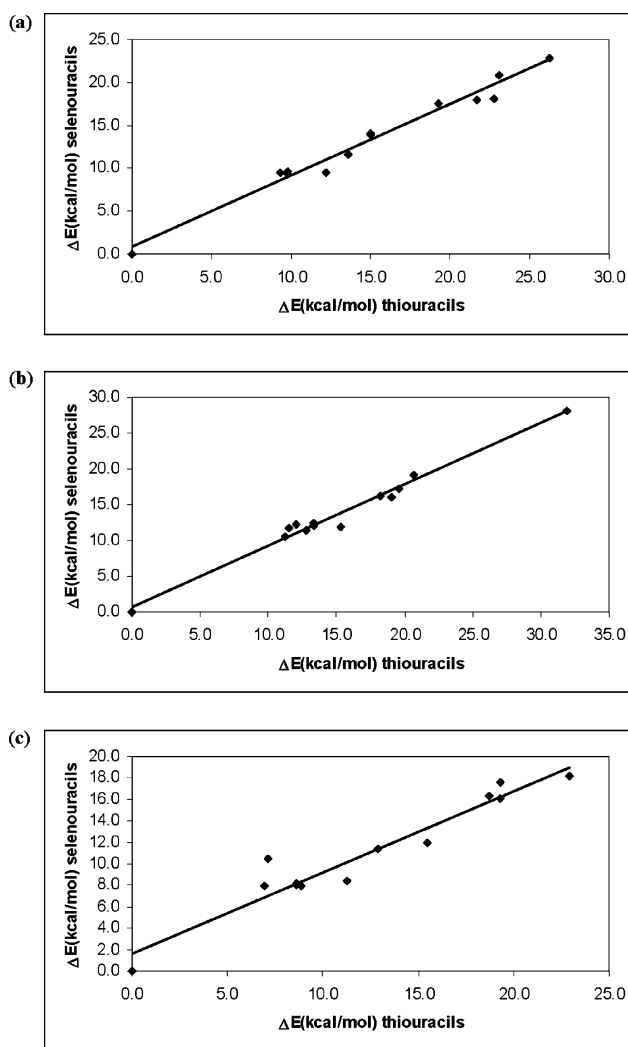


Fig. 2 Linear correlation between the relative stabilities of selenouracils and thiouracils: a) 2-selenouracil vs. 2-thiouracil; b) 4-selenouracil vs. 4-thiouracil; and c) 2,4-diselenouracil vs. 2,4-dithiouracil.

disubstituted compounds (Fig. 2c). It is also worth noting that the slope of the correlation is always around 0.86, which implies that, although relative stabilities follow similar trends for both families, the energy gaps between the different tautomers of selenouracils are smaller than for thiouracils. The same is observed as far as the tautomerization energy barriers are concerned.

Since, as it has already been reported in the literature, the relative stability order of thiouracil tautomers does not resemble that of uracil tautomers,^{14,17,18} we can conclude, in view of the good correlations found above between selenouracils and thiouracils, that the same behavior will be found when comparing uracils and selenouracils. Also, in general, the energy gap between the thione-oxo (or the dithione) forms and the closest hydroxy-mercapto (or dimercapto) tautomers is also much smaller in thiouracils than in uracils,^{17,18} and even lower as far as selenouracils are concerned.

Structure and bonding

The optimized geometry of the most stable tautomer for each compound is presented in Fig. S1, ESI†.

Although a detailed discussion of the geometries of these species is not the aim of this paper, some structural features deserve to be commented on. The six-membered rings are rather similar, although both the N1–C2 and the C2–N3 bonds are longer in 4-selenouracil than in 2- and 2,4-selenouracil. In the former compound C2 has an enhanced electronegativity because it is bonded to an oxygen atom, and accordingly it withdraws electron density from the bonds in which it participates. This is actually reflected in the charge densities at the N1–C2 and N3–C2 bond critical points, which are smaller for 4-selenouracil than for the other two derivatives, as illustrated by the corresponding molecular graphs (see Fig. 3). The N1–H bond is systematically slightly shorter than N3–H bond. Consistently the charge density at the corresponding bond critical point is slightly larger in the former than in the latter (see Fig. 3). Also interestingly, as we shall see in forthcoming sections, this difference is also reflected in the molecular force field and the N1–H stretch has a slightly greater frequency than the N3–H stretch. Another interesting structural feature is the fact that the C=Y bond (Y = O, Se) is systematically longer than the C=X (X = O, Se) bond, which

can be explained in terms of the bond-activation reinforcement (BAR) rule.⁵⁶ In the first case the heteroatom is attached to C2, whose electronegativity is enhanced with respect to that of C4, by being bonded to two nitrogen atoms. Consequently, C2 polarizes the electron density around Y more strongly than C4 polarizes that around X, and therefore the charge density at the C2=Y bcp is always slightly greater than that at the C4=X bcp, and the bond slightly shorter. Also coherently, as we shall see later, the C2=Se stretching frequency in 2-selenouracil is slightly larger than the C4=Se stretching frequency in 4-selenouracil. Similarly, the C2=O stretching frequency in 4-selenouracil is also slightly larger than the C4=O stretching frequency in 2-selenouracil.

Hydration effects

The energy profile corresponding to the prototypic tautomerisms connecting **I** with **IIa**, **IVb** and **Va**, for the corresponding monohydrated species are presented in Fig. 4(a) for 2-selenouracil. For each tautomerization pathway, relative energies are calculated with respect to the corresponding monohydrated clusters, **II**, **I2** and **I3**, respectively. The relative energies of the mono- and dehydrated clusters are given in Table S3, ESI†. In all cases cluster **II** is the more stable. Fig. 4(a) clearly shows that the most dramatic effect in the prototypic tautomerism of monohydrated 2-selenouracil is associated with the size of the activation barriers, which become almost half or even less than half of those obtained for the isolated compound. It is also worth noting that the inclusion of a molecule of water closes the gap between **Va** and **IVb**, because N3 in the former is a better hydrogen-bond acceptor than N1 in the latter, yielding a stronger hydrogen bond (HB) with the molecule of water. Also the hydrated form of **IIa** becomes slightly stabilized with respect to the global minimum, because the –OH group is a better hydrogen-bond donor than the NH group. When the effect of the bulk is added, by enclosing this monohydrated species in a solvent cavity, the changes observed in the energy profile are small (see Fig. 4(b)). The energy gap between **Va** and **IVb** decreases further, because the former hydrate has a larger dipole moment than the latter (6.2 vs. 2.7 D). Conversely, the effects on the activation barriers are rather small, because the three monohydrated transition states have rather similar (*ca.* 4.6 D) dipole moments.

When a second water molecule is added to the complex, as shown in Fig. 4(c), the energetic profile for the prototypic tautomerism does not change much, but what is more important is that the values of the activation barriers do not change in relative terms, so that the barriers to yield forms **IVb** and **Va** are still about 4 kcal mol^{–1} higher than that to yield form **IIa**.

It is also worth noting that the relative stability of **IIa** monohydrate increases by 2 kcal mol^{–1} when the second molecule of water is added. Bulk effects are in this case quite significant, in particular concerning the barrier to yield tautomer **IIa**, which decreases from 13 to 9 kcal mol^{–1} (see Fig. 4(d)), while those involved in the tautomerization processes leading to **IVb** and **Va** increase slightly. As a consequence, the gap between these barriers increases from about 4 to 10 kcal mol^{–1}, and form **IIa**, which was the less favorable from a kinetic point of view for isolated 2-selenouracil, becomes the more favorable one both thermodynamically and kinetically when specific and bulk solvation effects are taken into account.

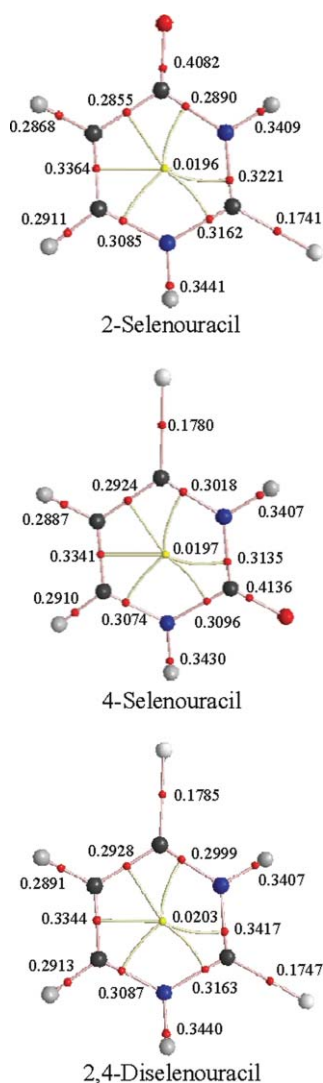


Fig. 3 Molecular graphs of the most stable tautomer of 2-selenouracil, 4-selenouracil, and 2,4-diselenouracil. Red dots denote bond critical points, and yellow dots ring critical points. Electron densities are given in a.u.

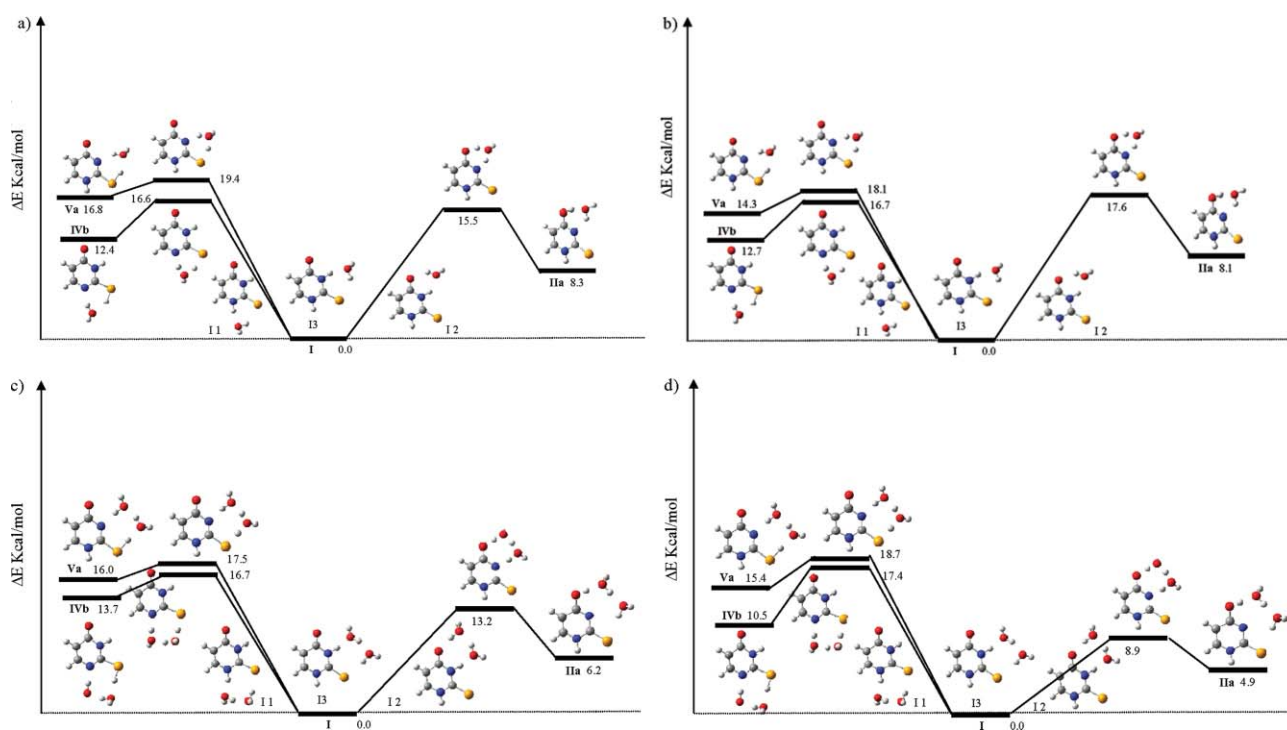


Fig. 4 Energy profile for the tautomerization processes of 2-selenouracil: a) monohydrated species; b) solvated monohydrated species; c) dihydrated species; d) solvated dihydrated species. Relative energies in kcal mol⁻¹ include ZPE corrections.

The situation is rather similar as far as 4-selenouracil and 2,4-diselenouracil are concerned (see Fig. S2 and S3, ESI†). The specific solvation effects in the monohydrated complexes slightly reduces the gap between forms **Va** and **IVb**, but have a huge effect on the activation barriers that decrease by a factor greater than 2. However, this effect is quantitatively larger for the transition states connecting form **I** with forms **IVb** and **Va**, than for the transition states connecting **I** with **IIa**. The most obvious consequence is that while for the isolated compound form **IIa** was clearly favored from a kinetic point of view, for the monohydrated species all barriers become rather similar, being that connecting **I** and **IVb** the lowest one. Once more, bulk effects on these monohydrated complexes are rather small, except, as for the case of 2-selenouracil, for the energy gap between forms **Va** and **IVb**, which almost disappear in the case of 2,4-diselenouracil. No significant changes are observed when adding a second water molecule to specifically solvate the system. Hence, for 4-selenouracil the more favorable tautomer, both thermodynamically and kinetically, is **IVb**.

Finally, it is worth mentioning that the profiles of the potential-energy surfaces so far discussed, do not change significantly when they are obtained in terms of free energies, because there are no significant entropic changes on going from one minimum to another, or on going from the minima to the transition state connecting them.

Vibrational frequencies

Very often infrared spectra are used to identify pyrimidinic residues in nucleic acids strands,^{57–60} so we have considered it of interest to report and assign the calculated harmonic vibrational

frequencies of the more stable tautomers of selenouracils, that may guide future experimental work. The values have been summarized in Table S4, ESI†, together with a short discussion.

As expected, the interaction with water molecules involves a significant red-shifting of the N–H bonds of selenouracil acting as hydrogen-bond donors with respect to the solvating water molecule, while the effect on the C=O or the C=Se stretching frequencies of the groups acting as hydrogen-bond acceptors is rather small. For monohydrated clusters, the red-shifting of the N–H groups are, on average, about 350 cm⁻¹, while the C=O and the C=Se stretching displacements are red-shifted by 27 cm⁻¹ and blue-shifted 15 cm⁻¹, respectively. Interestingly, the red-shifting of the NH groups increases significantly (about 200 cm⁻¹) on going from the monohydrated to the dehydrated complexes, because the hydrogen bond between this group and the solvating water molecule becomes reinforced, due to a better orientation of the latter with respect to the former. The inclusion of bulk effects implies a further reduction of the N–H stretching frequency of the order of 50 cm⁻¹, on average.

Conclusions

From the theoretical survey of the prototropic tautomerism of 2-, 4- and 2,4-selenouracils we can conclude that for the three compounds the oxo-selenone form is the more stable tautomer. The relative stability order of selenouracil tautomers does not resemble that of uracil tautomers, but it is similar to that of thiouracils, even though the energy gaps between the different tautomers of selenouracils are smaller than for thiouracils. The tautomerism activation barriers are high enough as to conclude

that only the oxo-selenone or the diselenone structures should be found in the gas phase. This situation does not change in aqueous solution, because, although the tautomerization barriers decrease dramatically when solvent effects are accounted for, they are still high enough in energy as to conclude that only oxo-selenone or diselenone structures will be found in solution.

For isolated 2- and 4-selenouracils, the more favorable tautomerization process corresponds to a hydrogen transfer towards the selenium atom, the activation barriers for transfer towards the oxygen atom being much higher. However, when specific and bulk solvation effects are taken into account, the transfer towards the oxygen atom to produce the corresponding enol becomes clearly favored, for both derivatives. For isolated 2,4-diselenouracil the more favorable tautomerization corresponds to the H shift from N1 to the selenium atom at C2, while solvation effects slightly favor the transfer from N3 to the Se atom at C4.

Although the oxo-selenone forms are the more stable structures, both in the gas phase and in solution, for 2-selenouracil and 2,4-diselenouracil the relative stabilities of the other stable tautomers change when specific and bulk solvation effects are taken into account. In both cases the second most stable tautomer in the gas phase is structure **IVb**, whereas **IIa** is the second most stable in aqueous solution.

Acknowledgements

This work has been partially supported by the DGI (project no. CTQ2006-08558/BQU) and by the Project MADRISOLAR (ref. S-0505/PPQ/0225) of the Comunidad Autónoma de Madrid. A generous allocation of computing time at the CCC of the UAM is also acknowledged. CT acknowledges a FPI scholarship from the Ministerio de Educación y Ciencia of Spain.

References

- 1 A. K. Chandra, M. T. Nguyen, T. Uchimaru and T. Zeegers-Huyskens, *J. Phys. Chem. A*, 1999, **103**, 8853.
- 2 S. X. Tian, C. F. Zhang, Z. J. Zhang, X. J. Chen and K. Z. Xu, *Chem. Phys.*, 1999, **242**, 217.
- 3 M. A. Kurinovich and J. K. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 6258.
- 4 M. A. Kurinovich and J. K. Lee, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 2002, **13**, 985.
- 5 M. Di Lauro, S. R. Whittleton and S. D. Wetmore, *J. Phys. Chem. A*, 2003, **107**, 10406.
- 6 M. Haranczyk, R. Bachorz, J. Rak, M. Gutowski, D. Radisic, S. T. Stokes, J. M. Nilles and K. H. Bowen, *J. Phys. Chem. B*, 2003, **107**, 7889.
- 7 A. M. Lamsabhi, M. Alcamí, O. Mó and M. Yáñez, *ChemPhysChem*, 2003, **4**, 1011.
- 8 T. M. Miller, S. T. Arnold, A. A. Viggiano and A. E. S. Miller, *J. Phys. Chem. A*, 2004, **108**, 3439.
- 9 S. Millefiori and A. Alparone, *Chem. Phys.*, 2004, **303**, 27.
- 10 J. K. Lee, *Int. J. Mass Spectrom.*, 2005, **240**, 261.
- 11 S. Guillaumont, J. Tortajada, J. Y. Salpin and A. M. Lamsabhi, *Int. J. Mass Spectrom.*, 2005, **243**, 279.
- 12 A. M. Lamsabhi, M. Alcamí, O. Mó, M. Yáñez and J. Tortajada, *J. Phys. Chem. A*, 2006, **110**, 1943.
- 13 A. M. Lamsabhi, M. Alcamí, O. Mó, M. Yáñez, J. Tortajada and J. Y. Salpin, *ChemPhysChem*, 2007, **8**, 181.
- 14 M. Lamsabhi, M. Alcamí, O. Mó, W. Bouab, M. Esseffar, J. L. M. Abboud and M. Yáñez, *J. Phys. Chem. A*, 2000, **104**, 5122.
- 15 A. R. Katritzky, G. Baykut, S. Rachwal, M. Szafran, K. C. Caster and J. Eyler, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1989, 1499.
- 16 A. R. Katritzky and M. Szafran, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1990, 871.
- 17 A. Les and L. Adamowicz, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 1504.
- 18 J. Leszczynski and K. Lammertsma, *J. Phys. Chem.*, 1991, **95**, 3128.
- 19 W. Saenger, *Principles of Nucleic Acid Structure*, Springer, New York, 1984.
- 20 G. F. Kramer and B. N. Ames, *J. Bacteriol.*, 1988, **170**, 736.
- 21 A. Taurog, M. L. Dorris, W. X. Hu and F. S. Guziec, *Biochem. Pharmacol.*, 1995, **49**, 701.
- 22 R. Spezia, G. Tournois, T. Cartailier, J. Tortajada and Y. Jeanvoine, *J. Phys. Chem. A*, 2006, **110**, 9727.
- 23 T. J. Visser, E. Kaptein and H. Y. Aboulenein, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1992, **189**, 1362.
- 24 H. Y. Aboulenein, A. A. Awad and N. M. Alandis, *J. Enzyme Inhib.*, 1993, **7**, 147.
- 25 Em Gottscha, E. Kopp and A. G. Lezius, *Eur. J. Biochem.*, 1971, **24**, 168.
- 26 W. Saenger and D. Suck, *Eur. J. Biochem.*, 1973, **32**, 473.
- 27 B. Lesyng and W. Saenger, *Z. Naturforsch., C: Biosci.*, 1981, **36**, 956.
- 28 J. Leszczynski and J. Sponer, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 1996, **388**, 237.
- 29 T. C. Castle, R. I. Maurer, F. E. Sowrey, M. J. Went, C. A. Reynolds, E. J. L. McInnes and P. J. Blower, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 10040.
- 30 J. C. Guillemin, E. H. Riague, J. F. Gal, P. C. Maria, O. Mó and M. Yáñez, *Chem.-Eur. J.*, 2005, **11**, 2145.
- 31 J. Conradie, E. Tangen and A. Ghosh, *J. Inorg. Biochem.*, 2006, **100**, 707.
- 32 P. Ramasami, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 2006, **775**, 87.
- 33 H. Pang, P. J. Skabara, S. Gordeyev, J. J. W. McDouall, S. J. Coles and M. B. Hursthouse, *Chem. Mater.*, 2007, **19**, 301.
- 34 A. Lledos and J. Bertran, *Tetrahedron Lett.*, 1981, **22**, 775.
- 35 T. J. Zielinski, R. A. Poirier, M. R. Peterson and I. G. Csizmadia, *J. Comput. Chem.*, 1983, **4**, 419.
- 36 T. Yamabe, K. Yamashita, M. Kaminoyama, M. Koizumi, A. Tachibana and K. Fukui, *J. Phys. Chem.*, 1984, **88**, 1459.
- 37 L. Gorb and J. Leszczynski, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 5024.
- 38 J. W. Gauld, H. Audier, J. Fossey and L. Radom, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 6299.
- 39 A. J. Chalk and L. Radom, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 7573.
- 40 L. Rodriguez-Santiago, O. Vendrell, I. Tejero, M. Sodupe and J. Bertran, *Chem. Phys. Lett.*, 2001, **334**, 112.
- 41 M. K. Shukla and J. Leszczynski, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 2006, **771**, 149.
- 42 A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 1372.
- 43 C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.*, 1988, **37**, 785.
- 44 A. M. Mebel, K. Morokuma and M. C. Lin, *J. Chem. Phys.*, 1995, **103**, 7414.
- 45 A. Ricca and C. W. Bauschlicher, *Chem. Phys. Lett.*, 1995, **245**, 150.
- 46 A. L. Llamas-Saiz, C. Foces-Foces, O. Mó, M. Yáñez, E. Elguero and J. Elguero, *J. Comput. Chem.*, 1995, **16**, 263.
- 47 J. A. Montgomery, Jr., M. J. Frisch, J. Ochterski and G. A. Petersson, *J. Chem. Phys.*, 1999, **110**, 2822.
- 48 L. A. Curtiss, P. C. Redfern, K. Raghavachari and J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, 2001, **114**, 108.
- 49 J. S. Kwiatkowski and J. Leszczynski, *J. Mol. Struct.*, 1996, **376**, 325.
- 50 A. M. Lamsabhi, T. El Messaoudi, M. Esseffar, M. Alcamí and M. Yáñez, *New J. Chem.*, 2002, **26**, 711.
- 51 F. Freeman and H. N. Po, *J. Phys. Chem. A*, 2006, **110**, 7904.
- 52 R. F. W. Bader, *Atoms In Molecules: A Quantum Theory*, Clarendon Press, Oxford University, Oxford, 1990.
- 53 R. F. W. Bader, J. R. Cheeseman In, 2000.
- 54 A. E. Reed, L. A. Curtiss and F. Weinhold, *Chem. Rev.*, 1988, **88**, 899.
- 55 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. J. A. Montgomery, T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y.

-
- Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, In *Gaussian03, Revision C.02* ed.; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2003.
- 56 M. Alcamí, O. Mo and M. Yanez, *Mass Spectrom. Rev.*, 2001, **20**, 195.
- 57 P. D. Schnier, J. S. Klassen, E. E. Strittmatter and E. R. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 9605.
- 58 N. Leulliot, M. Ghomi, H. Jobic, O. Bouloussa, V. Baumruk and C. Coulombeau, *J. Phys. Chem. B*, 1999, **103**, 10934.
- 59 G. Shen, M. F. G. Anand and R. Levicky, *Nucleic Acids Res.*, 2004, **32**, 5973.
- 60 K. I. Miyamoto, K. I. Ishibashi, R. T. Yamaguchi, Y. Kimura, H. Ishii and M. Niwano, *J. Appl. Phys.*, 2006, **99**.

Artículo VI

Why Are Selenouracils as Basic as but Stronger Acids than Uracil in the Gas Phase?

Cristina Trujillo, Otilia Mó, and Manuel Yáñez^{*[a]}

The gas-phase basicity and acidity of 2-selenouracil (2SU), 4-selenouracil (4SU), and 2,4-diselenouracil (24SU) have been calculated at the B3LYP/6-311+G(3df,2p) level of theory. Our results showed that all these compounds behave as bases of moderate strength in the gas phase. As was found for uracil and for the thiouracil analogues, the most basic site is the heteroatom at position 4, and only for 2SU is there a certain ambiguity in assigning the basic site. More importantly, with the only exception of 2SU, selenouracils are as basic as or slightly less basic than uracil, because the replacement of the oxygen atom at position 2 by a selenium atom leads to an increase of the electron delocali-

zation inside the six-membered ring, which decreases the intrinsic basicity of the heteroatom at position 4. As already reported for uracil and thiouracils, for selenouracils N1 is the most acidic site. However, selenouracils are predicted to be stronger acids than uracil. This acidity enhancement is essentially due to a specific stabilization of the anion when O is replaced by Se. Two factors are responsible for this stabilization: a significant aromatization of the ring upon deprotonation and a better dispersion of the excess electron density when the system contains third-row atoms.

Introduction

The behavior of many chemical systems in biological environments is expected to resemble their gas-phase behavior more closely than the behavior in solution, because these environments are relatively nonpolar in nature.^[1–5] This has motivated a great deal of interest in the study of gas-phase reactivity, in particular the intrinsic basicity and acidity, of different biochemical compounds.^[2,3,6–22] Uracil constitutes a paradigmatic example in this sense, because its behavior as an acid is completely different in aqueous solution, where the acidities of sites N1 and N3 are indistinguishable, from that in the gas phase, where N1 is significantly more acidic than N3.^[2,14,23] But what can be really relevant is that, as pointed out by Kurinovich and Lee,^[2] this can be a chemical reason for the N1-preferred glycosylation of uracil, because “nature may simply take advantage of the differential N1 and N3 acidities in a nonpolar environment to achieve selectivity”.^[2]

These intrinsic characteristics may change significantly when oxygen is replaced by another atom of the same group, sulfur or selenium, to yield 2-, 4-, and 2,4-substituted thiouracils or selenouracils, respectively.^[9,24–28] The intrinsic basicity of thiouracils is known experimentally^[9,24] and the acidity has been investigated only on theoretical grounds.^[26,27] However, in spite of the biochemical relevance of selenouracils and to the best of our knowledge, there is a complete lack of information on their acidities and basicities. Selenouracil derivatives, such as 6-propyl-2-selenouracil, were found to be potent inhibitors of Type I iodothyronine deiodinase, related to Grave's disease.^[29] Furthermore, the replacement of sulfur by selenium in 6-*n*-propyl-2-thiouracil increases the antiperoxidase activity of this compound.^[30] More importantly, selenouracil derivatives are also present in the tRNA of some species, in the form of 5-methylaminomethyl-2-selenouracil. It is clear that the substitu-

tion of oxygen by a bulkier and more polarizable selenium atom should significantly alter the intrinsic basicity and acidity of the system, and therefore alter its hydrogen-bonding potentiality and, as a consequence, its role in nucleic acid conformation.

To gain insight into the peculiarities that the replacement of oxygen by selenium can introduce into the behavior of these systems, as constituents of biological macromolecules, a good knowledge of the structures and relative stabilities of their protonated and deprotonated forms seems necessary. Surprisingly, however, very little is known about their intrinsic properties, and only recently a systematic study on the prototropic tautomerism of selenouracils and their monohydrated and dehydrated species was reported in the literature.^[28] Herein, we aim to provide reliable estimates of the basicity and acidity of 2-selenouracil (2SU), 4-selenouracil (4SU), and 2,4-diselenouracil (24SU) through the use of high-level density functional theory calculations.

Computational Details

As shown recently,^[28] for selenouracils only the oxo-selenone or the diselenone structures should be found in the gas phase. Therefore, here we considered only the protonation and the deprotonation of these forms. This implies that only two deprotonated species, namely **I** and **II**, are possible in each case (see Scheme 1). Only

[a] C. Trujillo, Prof. O. Mó, Prof. M. Yáñez
Departamento de Química, C-9
Universidad Autónoma de Madrid
Cantoblanco, 28049 Madrid (Spain)
Fax: (+34) 91-497-5238
E-mail: manuel.yanez@uam.es

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/cphc.200800215>.

two protonated structures, **III** and **IV**, were considered because both nitrogen protonated species are much less stable. Structures **III** and **IV** can have two different conformers **a** and **b** (see Scheme 1). For the sake of comparison we also included in our calculations uracil and its protonated and deprotonated species.

In what follows we will designate as X and Y the heteroatoms bonded to C2 and C4, respectively. The geometries of the four neutrals, eight anions, and 16 cations included in this study were optimized by using the hybrid density functional B3LYP method, as implemented in the Gaussian 03 series of programs,^[31] which combines Becke's three-parameter nonlocal hybrid exchange potential^[32] with the nonlocal correlation functional of Lee, Yang, and Parr.^[33] This model is known to provide reliable geometries for a wide variety of systems,^[34–38] and in particular for the study of gas-phase basicities and acidities.^[9,21,22,39–44] These optimizations were carried out by using the 6-31+G(d,p) basis set for all atoms in the system. The different stationary points of the potential energy surface were classified as local minima by means of the calculated harmonic vibrational frequencies, which were obtained at the same level of theory as that used for the geometry optimization. These harmonic frequencies were also used to calculate the corresponding zero-point energy corrections.

To obtain more reliable gas-phase acidities and basicities, final energies were evaluated by combining the same functional with a 6-311+G(3df,2p) basis set expansion. The same theoretical model was also used for all the compounds included in the isodesmic reactions, which will be discussed below.

The electron distribution and bonding characteristics were analyzed by means of the natural bond orbital (NBO) approach,^[45] the

atoms in molecules (AIM) theory,^[46] and the electron localization function (ELF) model.^[47] To locate the relevant bond critical points (BCPs) and to build up the molecular graphs, we used the AIM-PAC series of programs.^[48]

The NBO approach permits analysis of the bonding in terms of localized hybrids and lone pairs and, through the use of the natural resonance theory (NRT), allows evaluation of the nature and weight of the different resonant structures that contribute to the stability of a given system. The Wiberg bond orders (BOs) were also evaluated in the framework of this approach. These calculations were performed with the NBO-5G suite of programs.^[49]

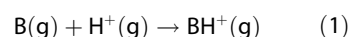
The ELF^[47] is conveniently scaled between [0,1] so that it permits identification of regions of space where electron pairs, either bonding or lone pairs, are localized. In general an ELF value of around 0.80 is appropriate to obtain clear pictures of the basins in which the electron pairs are located. These basins can be easily related to core, valence, and lone-pair regions, and their populations and synoptic orders provide useful information on the bond characteristics. ELF grids and basin integrations were computed with the TopMod package.^[50]

Results and Discussion

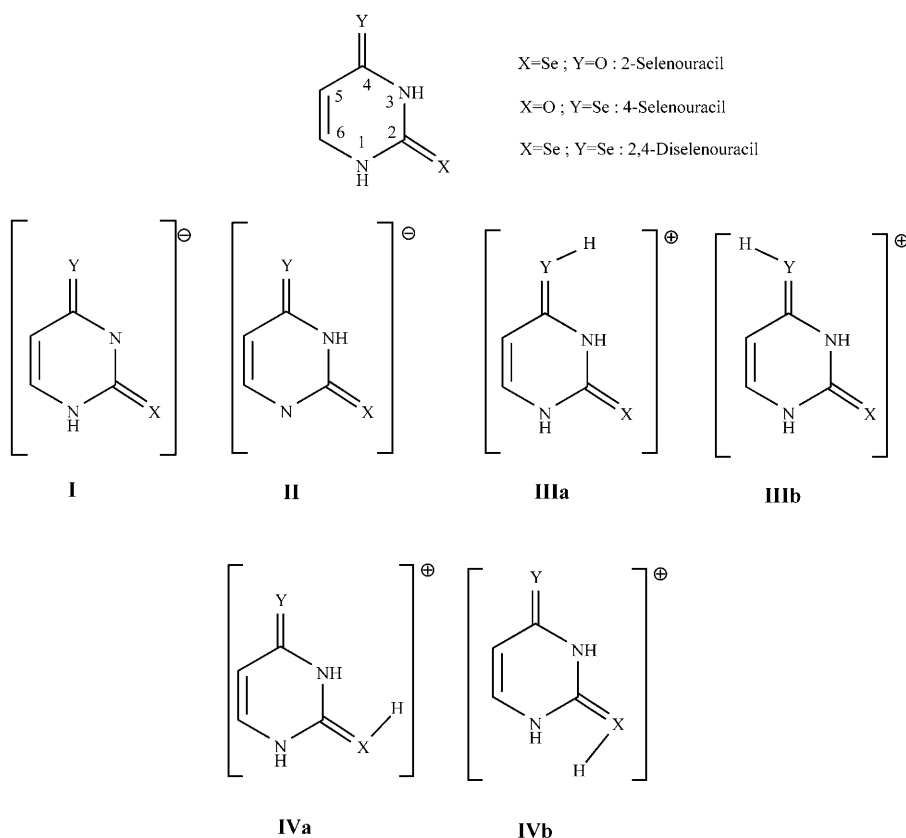
The optimized geometries of the different neutral and ionic species as well as their total energies, enthalpy thermal corrections, and entropies are given in Tables S1 and S2 of the Supporting Information, respectively.

Basicities

The proton affinity (PA) and the gas-phase basicity (GB), defined as the negative of the enthalpy and the free energy of reaction (1), respectively, are summarized in Table 1.



The first conclusion, looking at the PA values, is that all selenouracils protonate at the heteroatom at position 4 (forms **IIIa** and **IIIb**). It is also worth noting that the relative stability of conformers **IIIa** and **IIIb** is rather similar, with the only exception of **2SU**, where the latter is predicted to be 11.1 kJ mol⁻¹ more stable than the former. This finding is due to a weak intramolecular hydrogen bond between the N3H group, which acts as a donor, and the protonated oxygen atom, which does not exist when the protonated site is a selenium atom.

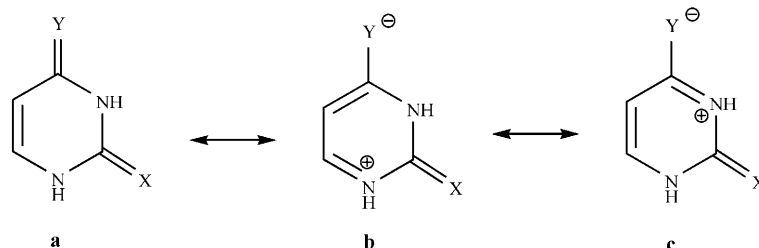


Scheme 1. Protonated and deprotonated species of **2SU**, **4SU**, and **24SU**.

Table 1. Calculated proton affinities (PAs) and gas-phase basicities (GBs) for selenouracils. All values in kJ mol^{-1} .

	IIIa PA	GB	IIIb PA	GB	IVa PA	GB	IVb PA	GB
2SU	827.6	795.9	838.5	806.4	834.6	806.6	835.7	807.6
4SU	863.2	832.6	862.5	831.8	798.7	768.0	802.9	771.8
24SU	857.7	827.3	856.9	826.6	832.2	804.2	833.2	804.9
Uracil	852.6	820.6	863.7	831.3	820.0	789.3	825.2	794.2

The enhanced basicity of the heteroatom at position 4 was also observed in uracil and its thio derivatives,^[9,23,24,51,52] and has been explained through the contribution of resonant zwitterionic structures which accumulate negative charge in that heteroatom (see Scheme 2).

**Scheme 2.** Resonant zwitterionic structures of uracil and its derivatives. See text for details.

An NRT analysis indicates that this is also the case for selenouracils. Let us take 2,4-diselenouracil and its **IIIb** protonated form as a suitable example. The NRT analysis indicates that in the neutral system, the resonant structure **a** is largely dominant with a relative weight of 74%, while the weight of structure **c** is only 7% and that of structure **b** negligibly small (less than 0.5%). Conversely, in the protonated form, although resonant structure **a** is still the dominant one, with a total relative weight of 55%, the weights of resonant structures **b** and **c** increase significantly up to 14 and 24%, respectively. The changes in the BOs as well as in the electron densities at the bond critical points also show that the participation of resonant structures **b** and **c** in the protonated species is stronger than in the neutral form. A significant participation of the resonant structures **b** and **c** should lead to an increase in the BO of the N3–C4, C4–C5, and N1–C6 bonds, while that of C5–C6 should significantly decrease. These expectations are indeed in good agreement with both the calculated BOs and the electron densities at the corresponding BCPs (see Table 2).

The enhanced basicity of the heteroatom at position 4 would imply that whereas **4SU** and **24SU** behave as selenium bases in the gas phase, **2SU**, similarly to its thio analogue,^[9] would behave as an oxygen base. Note, however, that the gap between the oxygen PA and the selenium PA for **2SU** is only 2.8 kJ mol^{-1} . On the other hand, our calculations indicate that protonation at the heteroatom in position 2 is slightly entropically favored with respect to the protonation at position 4 (see Table S2 of the Supporting Information), so that the basicity order is reversed when GBs are considered, and protonation at the Se atom appears to be slightly favored. Nevertheless, the

differences both between O and Se PAs and O and Se GBs are so small that they are of the same order as the precision one can expect from our theoretical model. Therefore, it is not possible to extract a definite conclusion on the nature of the protonated form of **2SU**.

Also interestingly, selenouracils are predicted to have an intrinsic basicity similar to that of uracil,^[53] or slightly smaller, with the exception of **2SU** which is predicted to be about 25 kJ mol^{-1} less basic. This is somehow an unexpected result. It has been well established, from both theoretical and experimental viewpoints, that thiocarbonyl derivatives are more basic than carbonyl compounds.^[54] A basicity scale for selenocarbonyls, based on high-level ab initio calculations,^[55] also showed that these compounds exhibit a basicity similar to that of their thiocarbonyl analogues and therefore also larger than that of carbonyls. However, this seems not to be the case as far as the protonation of **24SU** is concerned.

Table 2. BO and electron densities ρ [a.u.] at the BCPs of **24SU** and its most stable protonated form.

Bond	24SU (neutral)		24SU (protonated)	
	BO	ρ_{BCP}	BO	ρ_{BCP}
N1–C2	1.128	0.316	1.095	0.309
C2–N3	1.157	0.320	1.085	0.302
N3–C4	1.100	0.300	1.250	0.329
C4–C5	1.180	0.293	1.308	0.308
C5–C6	1.634	0.334	1.428	0.314
C6–N1	1.140	0.309	1.270	0.330

Even more surprising is that **2SU** is significantly less basic than uracil, in spite of the fact that in both cases the protonation involves a carbonyl group. These results seem to indicate that the replacement of the O atom at position 2 by a Se atom leads to a clear decrease of the intrinsic basicity of the heteroatom at position 4, independently of its nature. To understand the origin of this deactivation effect, it must be taken into account that whereas the C=O bond in a carbonyl group has a marked double-bond character, this is not the case for a selenocarbonyl group, because Se is a third-row atom. As a consequence, C2 conjugates much better with N1 and N3 in **2SU** and **24SU** than in uracil. Hence, the C=O BOs in uracil are clearly larger than the C=Se BOs in selenouracils, but more importantly, the N1–C2 and N3–C2 BOs that in uracil are 1.05 and 1.08, respectively, in **2SU** become 1.15 and 1.18, respectively. This clearly shows a larger NCN delocalization in **2SU**,

which results in a decrease in the basicity of the C=Y group attached to N3.

Acidities

The calculated intrinsic acidity of selenouracils and uracil, measured as the enthalpy ($\Delta_{\text{acid}}H^\circ$) or the free energy ($\Delta_{\text{acid}}G^\circ$) of reaction (2), respectively, are summarized in Table 3.



Table 3. Gas-phase acidity ($\Delta_{\text{acid}}H^\circ$ and $\Delta_{\text{acid}}G^\circ$, in kJ mol^{-1}) of selenouracils and uracil.

Compound	$\Delta_{\text{acid}}H^\circ$		$\Delta_{\text{acid}}G^\circ$	
	N1	N3	N1	N3
2SU	1378.0	1421.2	1346.6	1388.7
4SU	1373.8	1428.1	1342.4	1395.6
24SU	1346.2	1394.1	1314.5	1361.6
Uracil	1397.6	1449.5	1363.6	1417.8
	(1393.3±16) ^[a]	(1451±16) ^[b]	(1364±20) ^[c]	

[a] Experimental value taken from refs. [2,14]. [b] Experimental value taken from ref. [2]. [c] Experimental value taken from ref. [14].

As mentioned above, and to the best of our knowledge, there are no experimental values for the gas-phase acidity of selenouracils, but there is a very good agreement between our calculated estimates and the experimental measurements for the case of uracil, which validates our theoretical model. Furthermore, for this compound our B3LYP/6-311+G(3df,2p) values are also in very good agreement with those obtained using G3 high-level ab initio approaches,^[14] the deviation being about 2 kJ mol^{-1} . As is the case for uracil, N1 is by far the more acidic site of selenouracils. The preference for the deprotonation of N1 in uracil is well established both theoretically and experimentally, and is related to the fact that whereas N1–H is close to only one negatively charged oxygen, N3–H is close to two.^[2] Now the question that remains to be answered is why are selenouracils significantly more acidic than uracil? The acidity enhancement can be due to a destabilization of the neutral compound or to a stabilization of the anion when O is replaced by Se, or to both. Which of these three possibilities is responsible for this effect can be determined through the use of isodesmic reactions (3) and (4), taking **2SU** as an example. Thus, reaction (3) measures the effect of Se substitution on the neutral, while reaction (4) measures the same effect on the deprotonated species. The enthalpies of these isodesmic

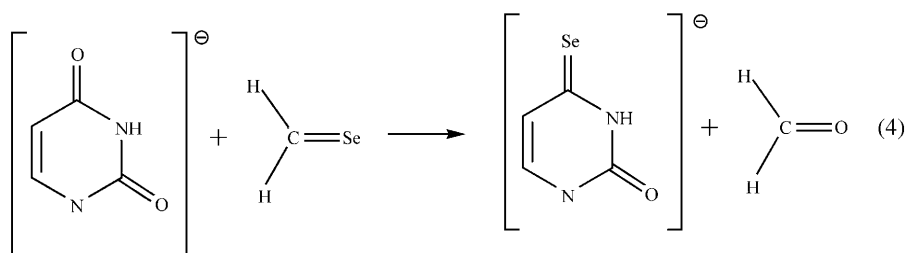
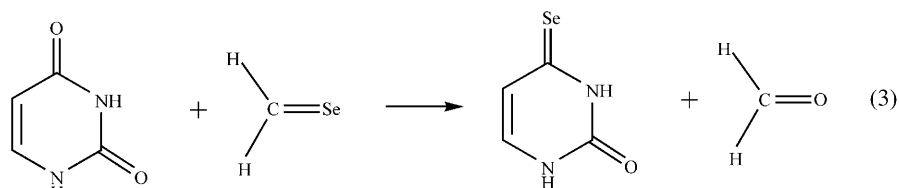
Table 4. Calculated enthalpies [kJ mol^{-1}] for isodesmic reactions (3) and (4).

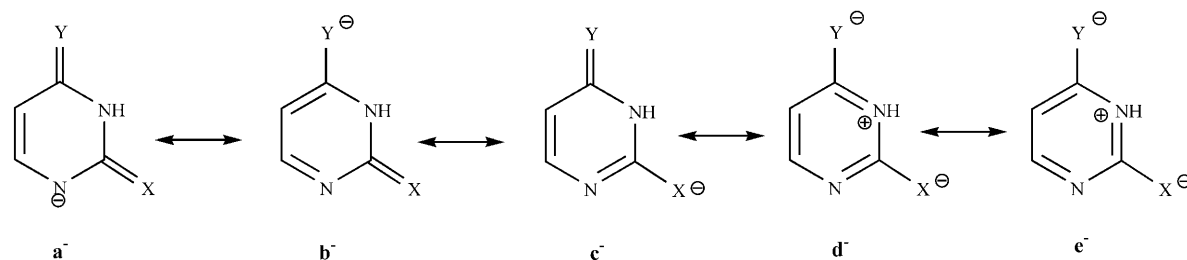
Compound	Reaction (3)	Reaction (4)	Acidity enhancement
2SU	0.4	−19.2	−19.6
4SU	−7.9	−31.7	−23.8
24SU	11.7	−39.7	−51.4

reactions for the three selenouracil derivatives are given in Table 4.

It is quite clear that in all cases there is a significant stabilization of the anionic species when O is replaced by Se, and this is actually the only factor behind the enhanced acidity of **2SU**. The situation is different, however, for **4SU** because in this case, although the anion is significantly stabilized upon Se replacement, the neutral is also stabilized and the overall effect on the acidity is only slightly higher than that predicted for **2SU**. The largest acidity enhancement is found for **24SU**, because in this case besides the stabilization of the anion upon Se substitution, a significant destabilization of the neutral also takes place.

A second question needs to be answered: why are the anions systematically stabilized when O is replaced by Se? An inspection of the changes in the bond lengths on going from neutral uracil and **24SU** to the N1-deprotonated species indicates a certain equalization of the bond distances within the six-membered ring in **24SU** which is not observed in uracil. This points to a certain aromatization of the anion in the selenium-containing derivative that is not observed in uracil, and which would explain why substitution of O by Se triggers a stabilization of the anion. This is so, because as we have mentioned above Se is a third-row atom, which leads to much less localized structures. This is actually nicely reflected in the contribution of the different resonant structures to the stability of the anion (Scheme 3). Whereas in deprotonated uracil, structure **a**[−], which correspond to the fully localized conventional structure, is by far the dominant one (56%), for deprotonated **24SU**, the weight of this structure is only 17%, whereas the benzene-like structures **d**[−] and **e**[−] have weight 24% an





Scheme 3. Resonant structures of the uracil anion. See text for details.

d structures **b⁻** and **c⁻** account for another 19 and 26%, respectively.

There is a second factor that contributes to the enhanced stability of the anions for Se derivatives: the fact that Se, being a third-row atom, can accommodate better than oxygen the excess of electron density. Both of these effects are quite evident when the ELF's of both deprotonated species are compared (see Figure 1). It is quite obvious that the populations of the basins associated with Se lone pairs in **24SU** are sizably larger than those associated with the oxygen lone pairs in uracil, and, at the same time, the amount of electron charge accumulated on the six-membered ring is also higher as a consequence of its higher aromatic character.

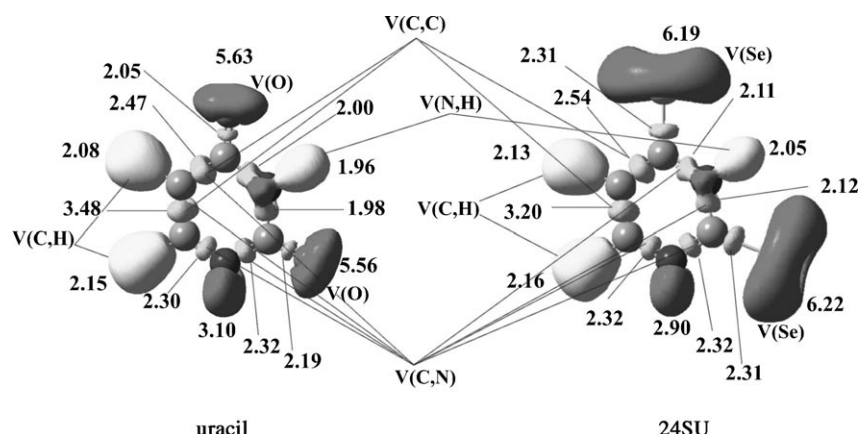


Figure 1. Three-dimensional representations of ELF isosurfaces with $\text{ELF}=0.80$ for the N1-deprotonated structures of uracil and **24SU**. $V(\text{C,C})$, $V(\text{C,N})$, $V(\text{N,H})$ and $V(\text{C,H})$ are disynaptic basins associated with the corresponding bonds. $V(\text{O})$ and $V(\text{Se})$ are monosynaptic basins associated with O and Se lone pairs. The electron populations of the different basins are also shown.

Taking into account that there is a quite good linear correlation between the gas-phase acidities calculated here and calculated values reported previously for thiouracils,^[26,27] one may safely assume that the aforementioned mechanisms behind the enhanced acidity of selenouracils can also be applicable to the case of thiouracils.

Conclusions

Our theoretical survey on the protonation and deprotonation processes of selenouracils showed that all of them behave, similarly to uracil and thiouracils, as bases of moderate strength in the gas phase. As was found for uracil and the thiouracil analogues, the most basic site is the heteroatom at position 4, and only for **25SU** is there a certain ambiguity in the assignment of the basic site. Although the PA is about 3 kJ mol^{-1} higher for protonation at position 4, protonation at position 2 is entropically favored, and therefore in terms of free energies position 2 is favored by 1.2 kJ mol^{-1} . In any case, these small differences should be taken with caution, because they are in

the precision limit of our theoretical model. More importantly, with the only exception of **25SU**, selenouracils are as basic or slightly less basic than uracil, because the replacement of the oxygen atom at position 2 by a selenium atom leads to an increase of the electron delocalization inside the six-membered ring, which decreases the intrinsic basicity of the heteroatom at position 4.

As already reported for uracil and thiouracils, for selenouracils N1 is the most acidic site. However, selenouracils are predicted to be stronger acids than uracil. This acidity enhancement is essentially due to a specific stabilization of the anion when O is re-

placed by Se, even though for the particular case of **24SU**, 23% of the acidity enhancement comes from a relative destabilization of the neutral form. Two factors are responsible for the stabilization of the deprotonated species when O is replaced by Se: on the one hand, a significant aromatization of the ring upon deprotonation, and on the other hand, a better dispersion of the excess electron density when the system contains third-row atoms.

Acknowledgements

This work was supported by the DGI Project No. CTQ-2006-08558/BQU, by the Project MADRISOLAR, Ref.: S-0505/PPQ/0225 of the Comunidad Autónoma de Madrid, and by Consolider on Molecular Nanoscience, CSD2007-00010. We also acknowledge a generous allocation of computer time at the Centro de Computación Científica de la UAM.

Keywords: acidity • basicity • density functional calculations • gas-phase reactions • selenouracils

- [1] T. Simonson, C. L. Brooks, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8452–8458.
- [2] M. A. Kurinovich, J. K. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6258–6262.
- [3] M. A. Kurinovich, J. K. Lee, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2002**, *13*, 985–995.
- [4] J. K. Lee, *Int. J. Mass Spectrom.* **2005**, *240*, 261–272.
- [5] S. Pan, X. J. Sun, J. K. Lee, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2006**, *17*, 1383–1395.
- [6] S. Campbell, E. M. Marzluff, M. T. Rodgers, J. L. Beauchamp, M. E. Rempe, K. F. Schwinck, D. L. Lichtenberger, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5257–5264.
- [7] M. T. Rodgers, S. Campbell, E. M. Marzluff, J. L. Beauchamp, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **1994**, *137*, 121–149.
- [8] A. K. Chandra, M. T. Nguyen, T. Uchimaru, T. Zeegers-Huyskens, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 8853–8860.
- [9] M. Lamsabhi, M. Alcamí, O. Mó, W. Bouab, M. Esseffar, J. L. M. Abboud, M. Yáñez, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 5122–5130.
- [10] M. A. Kurinovich, L. M. Phillips, S. Sharma, J. K. Lee, *Chem. Commun.* **2002**, 2354–2355.
- [11] S. Sharma, J. K. Lee, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8360–8365.
- [12] J. Graton, M. Berthelot, J. F. Gal, C. Laurence, J. Lebreton, J. Y. Le Questel, P. C. Maria, R. Richard, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8208–8221.
- [13] R. R. Julian, J. L. Beauchamp, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2004**, *15*, 616–624.
- [14] T. M. Miller, S. T. Arnold, A. A. Viggiano, A. E. S. Miller, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 3439–3446.
- [15] S. Sharma, J. K. Lee, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7018–7025.
- [16] G. Bouchoux, D. A. Buisson, C. Colas, M. Sablier, *Eur. J. Mass Spectrom.* **2004**, *10*, 977–992.
- [17] R. Vianello, Z. B. Maksic, *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 699–705.
- [18] R. Vianello, Z. B. Maksic, *Mol. Phys.* **2005**, *103*, 209–219.
- [19] X. J. Sun, J. K. Lee, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6548–6555.
- [20] E. D. Raczynska, J. F. Gal, P. C. Maria, K. Zientara, M. Szelag, *Anal. Bioanal. Chem.* **2007**, *389*, 1365–1380.
- [21] G. Bouchoux, S. Desaphy, S. Bourcier, C. Malosse, R. N. B. Bimbong, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 3410–3419.
- [22] S. Desaphy, C. Malosse, G. Bouchoux, *J. Mass Spectrom.* **2008**, *43*, 116–125.
- [23] M. T. Nguyen, A. K. Chandra, T. Zeegers-Huyskens, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1998**, 277–1280.
- [24] A. R. Katritzky, G. Baykut, S. Rachwal, M. Szafran, K. C. Caster, J. Eyler, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1989**, 1499–1506.
- [25] J. Leszczynski, J. Sponer, *J. Mol. Struct.* **1996**, *388*, 237–243.
- [26] E. Kryachko, M. T. Nguyen, T. Zeegers-Huyskens, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 3379–3387.
- [27] E. S. Kryachko, M. T. Nguyen, T. Zeegers-Huyskens, *Chem. Phys.* **2001**, *264*, 21–35.
- [28] C. Trujillo, O. Mó, M. Yáñez, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3092–3099.
- [29] A. Taurog, M. L. Dorris, W. X. Hu, F. S. Guziec, *Biochem. Pharmacol.* **1995**, *49*, 701–709.
- [30] H. Y. Aboulenein, A. A. Awad, N. M. Alandis, *J. Enzyme Inhib.* **1993**, *7*, 147–150.
- [31] Gaussian 03 (revision E.01), M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. J. A. Montgomery, T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, **2003**.
- [32] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372–1377.
- [33] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.
- [34] A. M. Mebel, K. Morokuma, M. C. Lin, *J. Chem. Phys.* **1995**, *103*, 7414–7421.
- [35] A. Ricca, C. W. Bauschlicher, *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *245*, 150.
- [36] A. L. Llamas-Saiz, C. Foces-Foces, O. Mó, M. Yáñez, E. Elguero, J. Elguero, *J. Comput. Chem.* **1995**, *16*, 263–272.
- [37] J. A. Montgomery, Jr., M. J. Frisch, J. Ochterski, G. A. Petersson, *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 2822–2827.
- [38] L. A. Curtiss, P. C. Redfern, K. Raghavachari, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **2001**, *114*, 108–117.
- [39] A. I. González, O. Mó, M. Yáñez, E. Leon, J. Tortajada, J. P. Morizur, I. Leito, P. C. Maria, J. F. Gal, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 10490–10496.
- [40] P. Burk, I. A. Koppel, I. Koppel, R. Kurg, J.-F. Gal, P.-C. Maria, M. Herreros, R. Notario, J.-L. M. Abboud, F. Anvia, R. W. Taft, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 2824–2833.
- [41] V. Raab, E. Gauchenova, A. Merkoulou, K. Harms, J. Sundermeyer, B. Kovacevic, Z. B. Maksic, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15738–15743.
- [42] B. Kovacevic, Z. B. Maksic, *Chem. Commun.* **2006**, 1524–1526.
- [43] Z. B. Maksic, R. Vianello, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 1003–1021.
- [44] I. Despotovic, Z. B. Maksic, R. Vianello, *New J. Chem.* **2007**, *31*, 52–62.
- [45] A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899–926.
- [46] R. F. W. Bader, *Atoms In Molecules: A Quantum Theory*, Clarendon, Oxford, **1990**.
- [47] A. D. Becke, K. E. Edgecombe, *J. Chem. Phys.* **1990**, *92*, 5397–5403.
- [48] R. F. W. Bader, J. R. Cheeseman in *AIMPAC Program*, **2000**.
- [49] E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, F. Weinhold in *NBO-5G*, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, **2004**.
- [50] S. Noury, X. Krokidis, F. Fuster, B. Silvi, *Comput. Chem.* **1999**, *23*, 597–604.
- [51] A. M. Lamsabhi, M. Alcamí, O. Mó, M. Yáñez, *ChemPhysChem* **2003**, *4*, 1011.
- [52] J. K. Lee, *Int. J. Mass Spectrom.* **2005**, *240*, 261–272.
- [53] NIST Chemistry Webbook, Standard Reference Database Number 69. (Eds.: P. J. Linstrom, W. G. Mallard), released June 2005, National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD, 20899 (<http://webbook.nist.gov>), **2005**.
- [54] J.-L. M. Abboud, O. Mó, J. L. G. de Paz, M. Yáñez, M. Esseffar, W. Bouab, M. El-Mouhtadi, R. Mokhlisse, E. Ballesteros, M. Herreros, H. Homan, C. Lopez-Mardomingo, R. Notario, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12468–12476.
- [55] A. I. González, O. Mó, M. Yáñez, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 1662–1668.

Received: April 9, 2008

Published online on July 10, 2008

Artículo VII

Selenourea–Ca²⁺ Reactions in Gas Phase. Similarities and Dissimilarities with Urea and Thiourea

Cristina Trujillo, Otilia M6, and Manuel Yáñez*

Departamento de Química, C-9. Universidad Autónoma de Madrid. Cantoblanco, 28049-Madrid, Spain

Jeanine Tortajada and Jean-Yves Salpin*

Université d'Evry Val d'Essonne, Laboratoire Analyse et Environnement pour la Biologie et l'Environnement, CNRS UMR 8587, Bâtiment Maupertuis, Boulevard François Mitterrand, 91025 Evry Cedex, France

Received: December 20, 2007; In Final Form: February 1, 2008

The gas-phase reactions between Ca²⁺ and selenourea were investigated by means of electrospray/tandem mass spectrometry techniques. The MS/MS spectra of [Ca(selenourea)]²⁺ complexes show intense peaks at *m/z* 43, 121, 124, and 146 and assigned to monocations produced in different coulomb explosion processes. The structures and bonding characteristics of the stationary points of the [Ca(selenourea)]²⁺ potential energy surface (PES) were theoretically studied by DFT calculations carried out at the B3LYP/6-311+G(3df,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p) level. The analysis of the topology of this PES allows identification of H₂NCNH⁺, CaSeH⁺, selenourea⁺ and CaNCSe⁺ ion peaks at *m/z* 43, 121, 124, and 146, respectively. The reactivity of selenourea and the topology of the corresponding potential energy surface mimic that of thiourea. However, significant dissimilarities are found with respect to urea. The dissociative electron-transfer processes, not observed for urea, is one of the dominant fragmentations for selenourea, reflecting its much lower ionization energy. Similarly, the coulomb explosions yielding CaXH⁺ + H₂NCNH⁺ (X = O or Se), which for urea are not observed, are very favorable for selenourea. Finally, while in urea the loss of NH₃ competes with the formation of NH₄⁺, for selenourea the latter process is clearly dominant.

Introduction

The alkaline-earth dications are involved in many biological processes.^{1–3} For example, it is well-established that they induce proton transfer between guanine and cytosine, regulate muscle contraction, and stabilize interprotein complexes⁴ and ribozymes.⁵ To get some insight into the mechanisms which, at a molecular level, are responsible for these kinds of processes, we have decided to carry out systematic investigations of reactions between doubly charged metal cations and small model systems, such as formamide, urea, glycine, uracil, and thiouracils, which may be considered as fragments of the more complicated biochemical compounds.^{1–8} The combination of mass spectrometry techniques and density functional theory calculations have proved to be a good and reliable approach to get useful information on the way the metal dication–neutral base interactions occur and to provide reaction mechanisms that offer a rationale to the experimental observations.^{5,8–24} When dealing with doubly or multiply charged species, the electrospray ionization (ESI) techniques^{5–22} are particularly useful, since they allow production of these species in the gas phase, through an energetically mild procedure. We have recently focused our attention on Ca²⁺, because of its biochemical relevance, and we have already reported the analysis of the unimolecular reactivity of Ca²⁺–urea¹ and Ca²⁺–thiourea.⁹ These studies showed some similarities between both systems but also significant and interesting dissimilarities. Hence, we have considered it of interest to extend our analysis to the Se-

containing analogue, in order to investigate whether its reactivity differs or not from that of the other two compounds, and because selenourea is also very relevant from a biochemical point of view, due to its important antioxidant role²⁵ and to its behavior as an effective superoxide radical scavenger.²³

Experimental Section

Electrospray mass spectra were recorded on a QSTAR PULSAR i (Applied Biosystems/MDS Sciex) hybrid instrument (QqTOF) fitted with a nanospray source. Typically, 6 μ L of aqueous mixtures of calcium chloride and selenourea (ratio 1:1, 10^{–3} mol L^{–1}) were nanosprayed (20–50 nL/min) using borosilicate emitters (Proxeon). Samples were ionized using an 800 V nanospray needle voltage and the lowest possible nebulizing gas pressure (tens of millibars). The declustering potential (DP, also referred to as “cone voltage” in other devices), defined as the difference in potentials between the orifice plate and the skimmer (grounded), ranged from 0 to 60 V. The operating pressure of curtain gas (N₂) was adjusted to 0.7 bar by means of an electronic board (pressure sensors), as a fraction of the N₂ inlet pressure. To improve ion transmission and subsequently sensitivity during the experiments, collision gas (CAD, N₂) was present at all times for collisional focusing in both the Q0 (ion guide preceding Q1 and located just after the skimmer) and Q2 (collision cell) sectors. For MS/MS spectra, the different complexes of interest were mass selected using quadrupole Q1 and allowed to collide with nitrogen gas at various nominal collision energies ranging from 7 to 17 eV in the laboratory frame (the collision energy is given by the difference between the potentials of Q0 and Q2), with the

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: manuel.yanez@uam.es; jean-yves.salpin@univ-evry.fr.

resulting fragments separated by the time-of-flight (TOF) analyzer after orthogonal injection. Setting the CAD parameter to 1 during MS/MS experiments resulted in pressure values of $1-2 \times 10^{-5}$ Torr as measured by the ion gauge located outside the collision cell. It has been reported²⁶ that the pressure inside the collision cell is on the order of 10 mTorr. At this pressure and given the dimension of the LINAC collision cell (about 22 cm long), one can find that the mean free path for a N₂ molecule is about 5 mm. So, at this pressure not only N₂ molecules but also complexes of interest (which have higher collision cross-sections) may undergo tens of collisions along their path through Q2. Note that this estimate is a lower limit since N₂ also enters Q0 and Q1 for collisional focusing. Consequently, even with the minimum amount of N₂ inside the collision cell, we are certainly still under a multiple collision regime.

Selenourea and calcium salt were purchased from Aldrich and were used without further purification. All the measurements presented hereafter were carried out in 100% water purified with a Milli-Q water purification system. Unless otherwise noted, throughout this paper the m/z of any selenium-containing ion will always refer to the one containing the isotope of highest natural abundance (⁸⁰Se).

Computational Methods. The geometries of neutral selenourea (SeU) as well as those of the different stationary points of the [Ca(SeU)]²⁺ potential energy surface were optimized using the hybrid density functional B3LYP method, which combines Becke's three-parameter nonlocal hybrid exchange potential²⁷ with the nonlocal correlation functional of Lee, Yang, and Parr.²⁸ These calculations were performed using the 6-311+G(d,p) basis set for all atoms in the system. The harmonic vibrational frequencies of the different stationary points of the potential energy surface (PES) have been calculated at the same level of theory in order to identify the local minima and the transition states (TS), as well as to estimate the corresponding zero-point energy (ZPE) corrections, which were scaled by the empirical factor 0.985.²⁹ To assess the connectivity between each transition state and the minima to which it evolves, we have used the intrinsic reaction coordinate (IRC) procedure as implemented in the Gaussian-03 suite of programs.³⁰

To obtain more reliable energies for both local minima and transition states, final energies were re-evaluated at the B3LYP/6-311+G(3df,2p)/B3LYP/6-311+G(d,p)+ZPE level. The binding energy was calculated using these final energies, by subtracting from the energy of the most stable [Ca(SeU)]²⁺ complex the energy of selenourea, in its most stable conformation, and the energy of Ca²⁺, after including the ZPE corrections.

The bonding within the different local minima was analyzed by evaluating the molecular graph of the most stable [Ca(SeU)]²⁺ adducts and by calculating the corresponding energy density contour map within the framework of the atoms in molecules (AIM) theory.³¹ For this purpose, we located the relevant bond critical points (BCP) and evaluated the electron density at each of them using the AIMPAC suite of programs.³² The relative changes in the electron density at the different BCPs offer information in the bonding perturbation undergone by the base upon Ca²⁺ association.² On the other hand, the sign of the energy density within each bonding region clearly indicates the covalent or ionic nature of the interaction.^{33,34}

Results and Discussion

Mass Spectrometry. A typical nanoelectrospray spectrum obtained at DP = 10 V for a 1:1 aqueous mixture of CaCl₂/selenourea is given in Figure 1. Like that for urea¹ and thiourea,⁹ abundant hydrated Ca²⁺ ions [Ca(H₂O)_{*n*}]²⁺ (*n* = 1, 2, and 3)

are detected at m/z 28.98, 37.99, and 46.99, respectively. Their intensity quickly decreases as the declustering potential is increased. Calcium hydroxide (m/z 56.96) is also very intense over the whole range of DP values but is presently not the base peak. The electrospray spectrum is indeed dominated by an ion detected at m/z 124.94 corresponding to protonated selenourea (SeU)H⁺. Generally, ions incorporating the selenium atom are easily recognizable due to the characteristic isotopic pattern of this particular element (see inserts in Figure 1). Careful examination of the mass spectrum shows that this particular mass peak in fact corresponds to a mixture of two species, namely the protonated and radical cation of selenourea (m/z 123.94). This prominent peak remains the base peak regardless of the DP value.

Interaction between selenourea and calcium dication gives rise to both singly and doubly charged complexes. Singly charged complexes of general formula [Ca(SeU)_{*n*}H]⁺ (*n* = 1, 2) were quite easy to detect (m/z 162.88 and 286.82). In contrast, only one doubly charged complex [Ca(SeU)]²⁺ (m/z 81.95) is observed in weak abundance. Its observation was not straightforward, and optimization of the metal:ligand ratio did not result in any significant improvement of its intensity. In fact, its abundance was found to be particularly sensitive to two interdependent parameters, first the chosen mass range which controls the frequency of the orthogonal injection pulse, and second the way that ions are transferred through the first quadrupole. Despite extensive tuning, the intensity of the complex remained low but sufficient to perform MS/MS experiments. A new selenium-containing ion appears at m/z 246.90 when the cone voltage is increased. Its isotopic distribution is characteristic of the presence of two selenium atoms, and the mass to charge ratio measured (246.9007) is consistent with the general formula [C₂H₇N₄Se₂]⁺ whose monoisotopic mass is equal to 246.9001. This general formula formally corresponds to a protonated dimer of selenourea (not observed) that could have lost H₂. In addition, this particular ion is observed neither with urea nor with thiourea and does not come from the [Ca(SeU)₂-H]⁺ complex, as this latter ion species only loses intact selenourea upon collision. A detailed structural characterization of this ion is clearly beyond the scope of the present paper, but complementary experiments are in progress given its specific nature.

MS/MS spectra of the [Ca(SeU-H)]⁺ and [Ca(SeU)]²⁺ ions were recorded at various collision energies and are illustrated by Figure 2a and 2b, respectively. During this study, the smallest value of the nominal center of mass collision energy in the (*E*_{cm}) for which sufficient amount of fragment ions can reach the detector, was 2.0 eV, and at this value, dissociation of the doubly charged complex already occurs. The unimolecular reactivity of the singly charged ion upon collision is strictly similar to that observed with urea¹ and thiourea.⁹ Two product ions are detected at m/z 145.88 and 55.98, which correspond to loss of ammonia and [H,N,C,Se], respectively. By contrast, the reactivity of the dication is greatly enhanced. Variations in mass to charge ratios when choosing a different selenium isotope allow both selenium-containing and doubly charged species to be easily identified. Like for the [Ca(SeU) - H]⁺ ion, elimination of ammonia and [H,N,C,Se] are observed, leading to ions at m/z 73.45 and 28.49, respectively. Their intensity remains very low, regardless of the collision energy (see Figure 1S of the Supporting Information), whereas eliminations of neutrals were dominant for urea. Bare Ca²⁺ ions (loss of intact selenourea) are also detected but in very weak abundance (less than 1%) and only for *E*_{cm} values greater than 3.5 eV. All the other

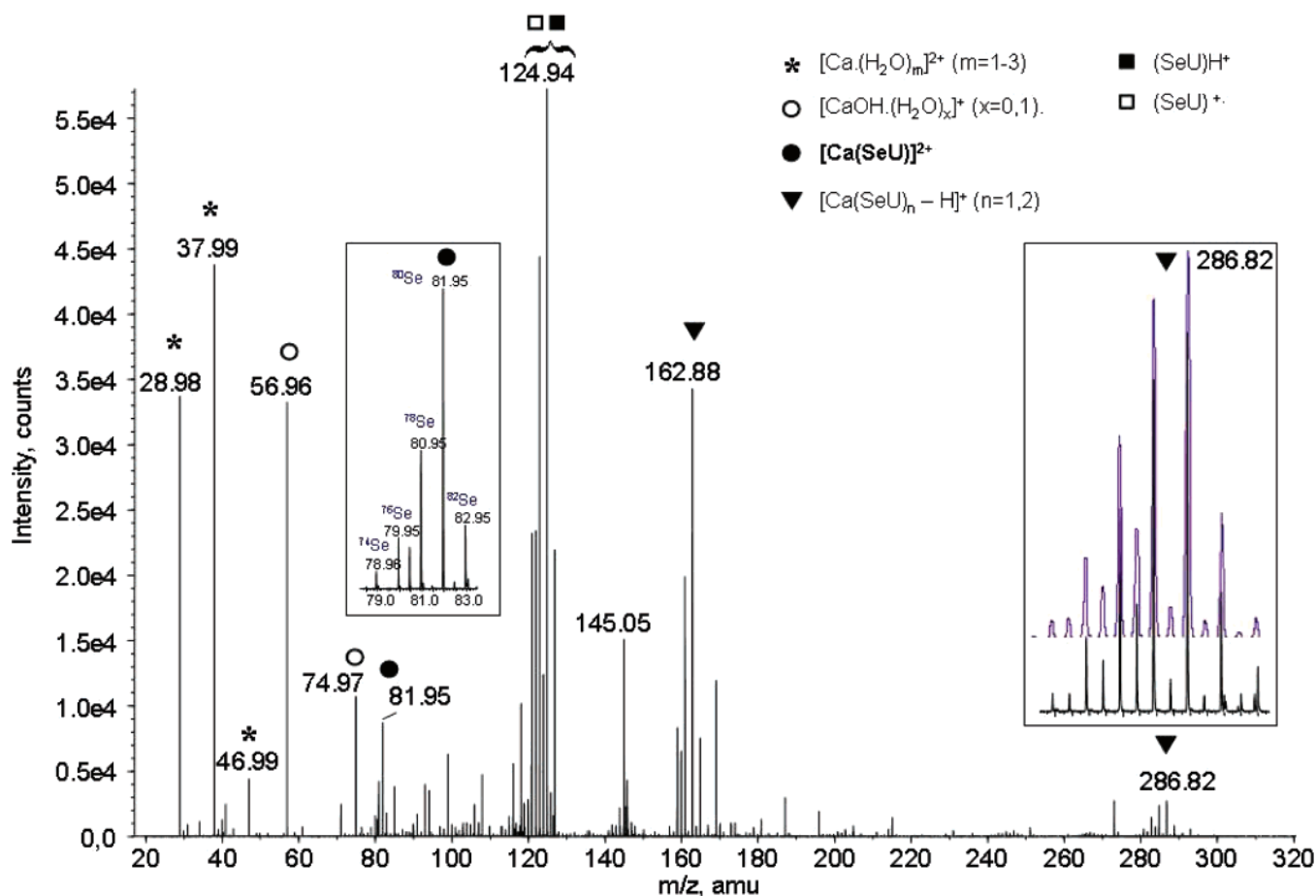


Figure 1. Positive-ion electrospray mass spectrum of an aqueous CaCl₂/selenourea (10^{−3} mol L^{−1}/10^{−3} mol L^{−1}) solution.

fragmentation channels may be attributed to coulomb explosion processes. The dissociation pattern of the $[\text{Ca}(\text{SeU})]^{2+}$ complex is summarized in Scheme 1.

The major process is the dissociative electron transfer between the ligand and the metallic center, giving rise to Ca⁺ (m/z 39.97) and the radical cation of selenourea (m/z 123.94). A similar fragmentation has been observed with thiourea but is particularly favored with selenourea because of its lower ionization energy (see discussion below). This electron transfer certainly accounts for the presence of the m/z 123.94 ion on the electrospray spectrum (Figure 1). Examination of Figure 1S show that the intensity of ionized selenourea regularly increases with the collision energy and then decreased after $E_{\text{cm}}=3.5$ eV. This may be attributed to a secondary fragmentation leading to ions at m/z 106.92 and m/z 43.03, as confirmed by the MS/MS spectrum of selenourea radical cation (see Figure 2S of the Supporting Information). Note that formation of m/z 107 ions from ionized selenourea had been recently reported.³⁵ Consistently, the intensity of the m/z 43.03 ion appears particularly important at high collision energies, compared to the situation with thiourea.⁹

Partner peaks arising from the coulomb explosion processes should have in principle the same intensity. However, at moderate collision energy (that is before occurrence of secondary fragmentation processes), and like that for both urea–Ca²⁺ and thiourea–Ca²⁺ systems, the lightest ions (m/z 18.03, 39.97, 43.03, and 55.98) are systematically less intense than the heaviest ones (m/z 145.88, 123.94, 120.88, and 107.93, respectively). This effect is particularly pronounced for the three first pairs. Similar findings have been also previously reported for alcohols³⁶ and acetonitrile.³⁷ This phenomenon has been interpreted in terms of different radial ion energies, with the lighter

ions generated by the coulomb explosion gaining most of the radial energy and therefore having a much higher velocity than the relatively high mass ions. This might lead to unstable ion trajectory within the instrument and account for smaller abundance for the lightest species. This effect may be even more pronounced in our QqTOF instrument, because of low-mass discrimination during the orthogonal injection step.

Structures and Relative Stabilities of $[\text{Ca}(\text{SeU})]^{2+}$ Adducts.

The geometries of the three lowest-energy structures of the $[\text{Ca}(\text{SeU})]^{2+}$ adducts are given in Figure 3. For these three structures, the bonding scheme is similar to those observed with urea¹ and thiourea,⁹ and the same energy order is found. The global minimum **1** is a monodentate complex in which the metal dication is attached to the selenium atom. Like that for thiourea, Ca²⁺ is located in the plane that bisects the NCN angle of the base and forms an angle of 113.8° with the C=Se bond, while for urea the metal dication lies in the same plane of the molecule. The preference for a bent structure for the seleno derivative is related to the size of the selenium lone pairs. In the carbonyl group (urea), both lone pairs are small and the cation locates between both to enhance polarization effects. Conversely, the lone pairs of selenium are much larger and the specific interaction with a single lone pair is clearly favored.

A second local minimum, **2**, is found only 8.4 kJ mol^{−1} above **1**. In this case, the metal bridges the atom of selenium and one of the amino groups. The third adduct, **3**, in which the dication bridges both amino groups, appears significantly higher in energy (140.6 kJ mol^{−1}) with respect to the global minimum. The selenourea–Ca²⁺ binding energy (415.4 kJ mol^{−1}) was calculated to be slightly greater than that of thiourea (404.0 kJ

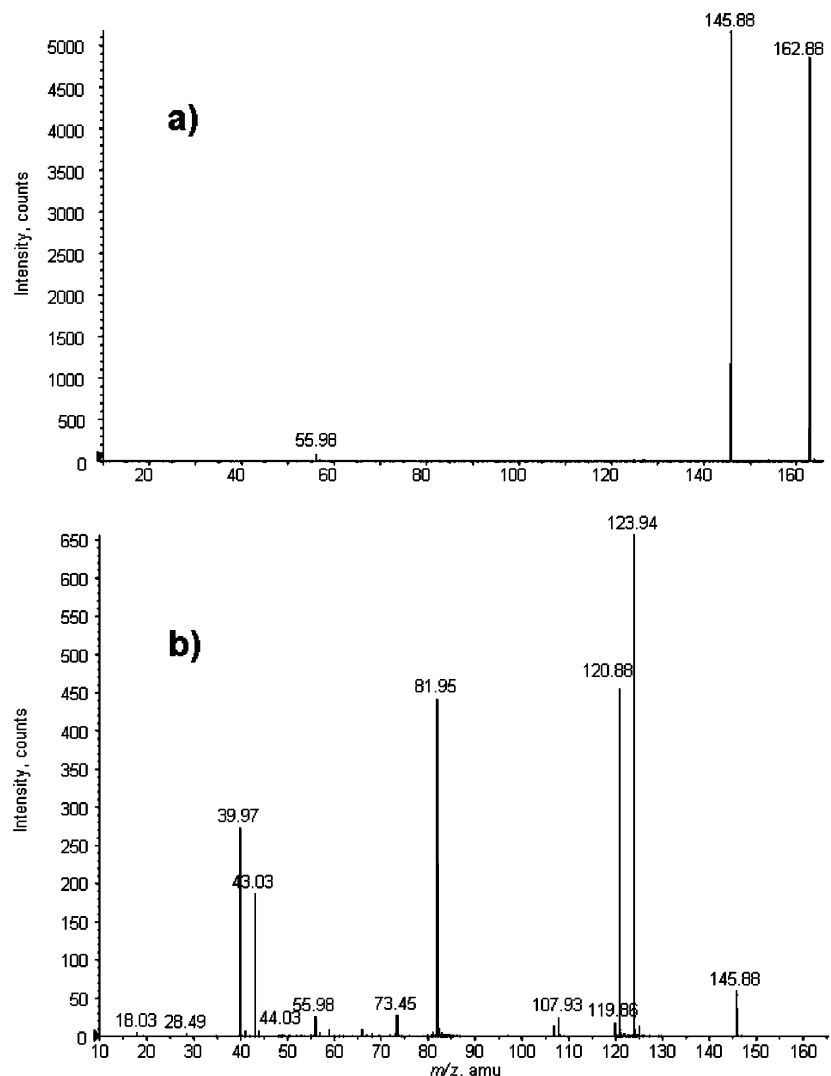
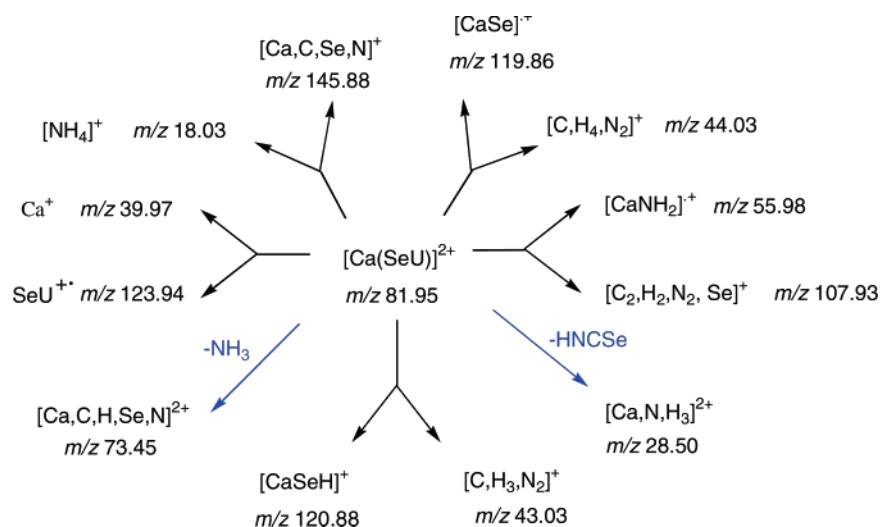


Figure 2. Low-energy CID spectra of (a) $[\text{Ca}(\text{SeU}-\text{H})]^+$ and (b) $[\text{Ca}(\text{SeU})]^{2+}$ complexes recorded at $\text{DP} = 35$ V and $E_{\text{cm}} = 2.4$ and 3.5 eV, respectively.

SCHEME 1



$\text{mol}^{-1})^9$ but slightly smaller than that for urea- Ca^{2+} (453.0 kJ mol^{-1}),¹ indicating the preference of Ca^{2+} for oxygen.

A topological analysis of the electron density of these three minima, as compared to isolated selenourea, reveals that the selenourea- Ca^{2+} interaction is essentially electrostatic. This is

clearly established by the positive value of the energy density in the region between both subunits (see Figure 4). However, strong polarization effects, caused by the metal dication, which are the origin of significant bond perturbations, are also evident and similar to those discussed in ref 9 for thiourea. We will

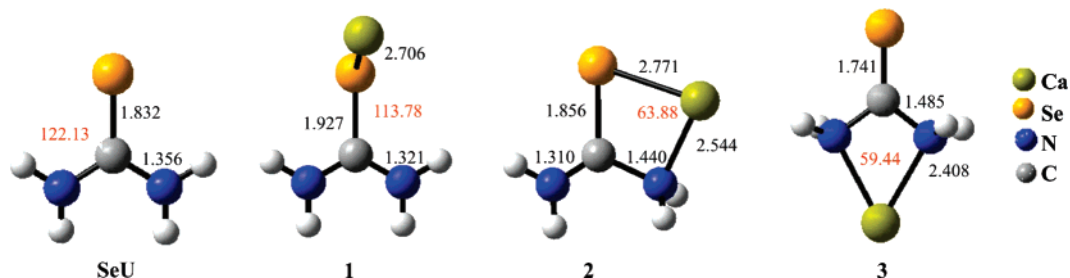


Figure 3. Optimized geometries for the most stable selenourea–Ca²⁺ adducts. Bond lengths are in angstroms and bond angles in degrees. For the sake of comparison we have also included the optimized geometry of the isolated selenourea.

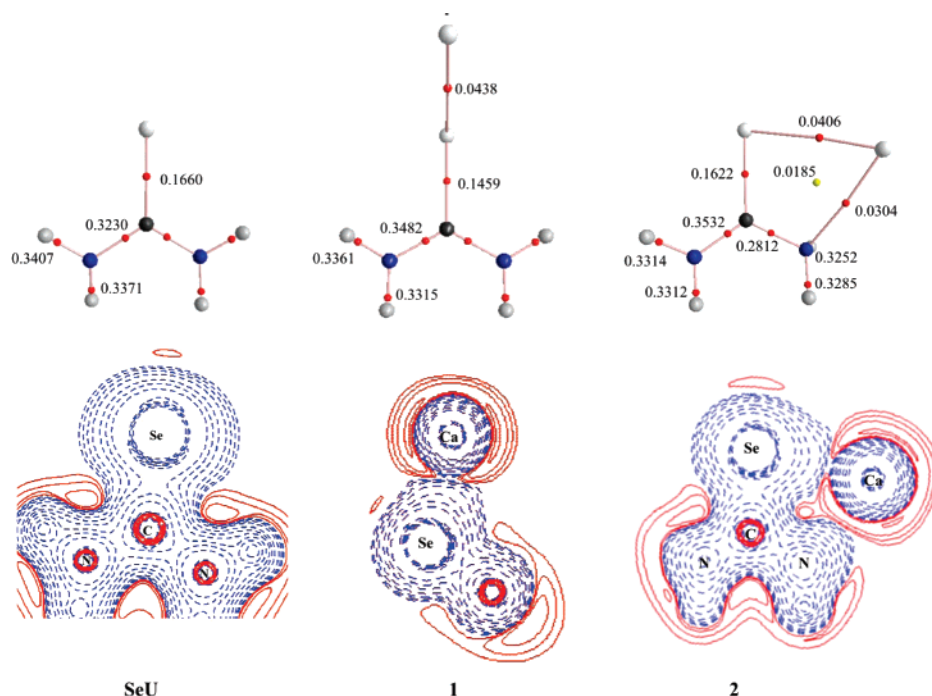


Figure 4. Molecular graphs and contour maps of the energy density for the two most stable [Ca-selenourea]²⁺ complexes. In the plot of the energy density, blue dashed lines correspond to negative values of $H(r)$ and solid red lines to positive values. In the molecular graphs both the BCPs (red dots) and the ring critical points (yellow dots) are shown. Electron densities are in atomic units (a.u.).

summarize the most important ones. Bonding of Ca²⁺ to Se in complex **1** leads to a decrease in the electron density at the C=Se bond (see Figure 4), which accordingly lengthens 0.095 Å, while its stretching frequency appears 23 cm^{−1} red-shifted. The polarization of the electron density toward the metal triggers a much better conjugation of the amino lone-pairs, which is reflected in the complete planarity of both groups in the complex and in the increase of the electron density at the C–N BCP. Consistently, the CN bonds shorten and the stretching frequencies, which are coupled as symmetric and antisymmetric combinations, are blue-shifted by 52 and 39 cm^{−1}, respectively. In complex **2**, where the metal interacts only with one amino group, this symmetry is broken, and the CN stretching frequencies are decoupled. The topology of the electron density reveals that the C–N bond directly interacting with the metal is also strongly activated (it lengthens 0.084 Å) while the noninteracting C–N bond is reinforced and shortens by 0.046 Å. As expected, the effects on the C=Se bond are smaller than in complex **1** (see Figure 4), this bond lengthens only 0.024 Å, and its stretching frequency is red-shifted by 14 cm^{−1}.

Unimolecular Reactivity of the [Ca(SeU)]²⁺ Complexes.

The potential energy surface associated with the [Ca(SeU)]²⁺ system is quite complex as is the observed unimolecular reactivity, so for the sake of clarity, we will present this surface

split into two energy profiles. In Figure 5 we have considered all the reaction pathways leading to the following products: Ca⁺ + selenourea⁺, CaNH₂⁺ + [N, H₂, C, Se]⁺, CaSeH⁺ + NH₂–CNH⁺, SeH₂⁺ + NH₂CN–Ca⁺. Figure 6 contains the reaction pathways associated with the loss of neutrals (namely NH₃ and HNCSe) and with coulomb explosions yielding NH₄⁺ cations. The total energies of the different stationary points as well as the corresponding ZPE are summarized in Table S1 of the Supporting Information.

In both Figures 5 and 6 we have distinguished the mechanisms associated with the loss of a neutral fragment (black solid lines) from those corresponding to coulomb explosions (red dashed lines), in which two monocations are formed.

Reaction Mechanisms Associated with the Energy Profiles in Figure 5. The most favorable process of this energy profile is the isomerization of the global minimum **1** to complex **2**, by means of an internal rotation of the CaSe moiety, and associated with an energy barrier on only 17.8 kJ mol^{−1}, but the mechanisms with an origin in adduct **2** will be discussed separately. Apart from the **1**→**2** process, three other reaction paths may be envisaged with an origin in the global minimum. One of them is the dissociative electron-transfer process which yields Ca⁺ + selenourea⁺. The second possible reaction path corresponds to the **1**→**3** isomerization through a symmetrical

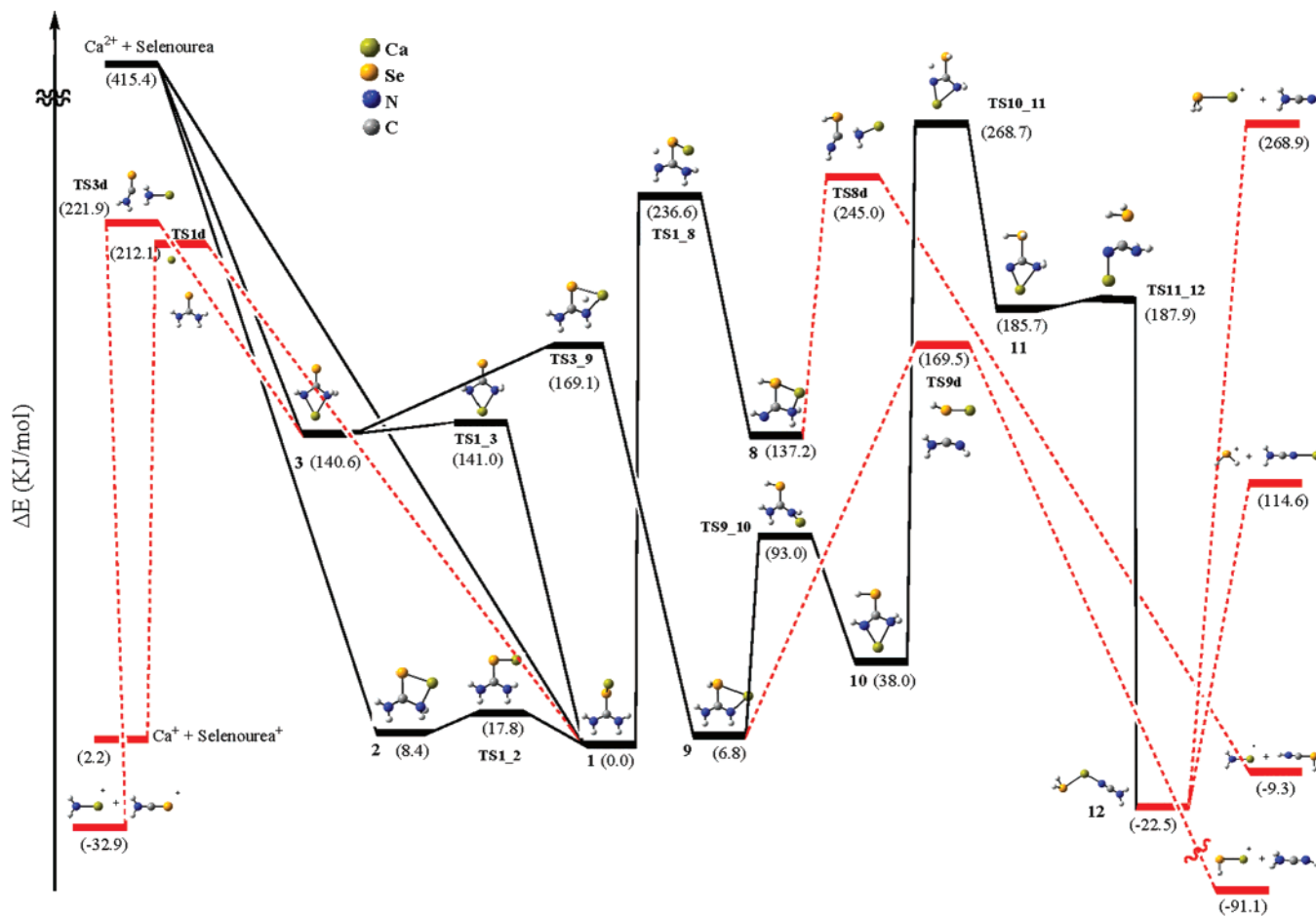


Figure 5. Energy profiles associated with the reaction pathways leading to the following products: $\text{Ca}^+ + \text{selenourea}^+$, $\text{CaNH}_2^+ + [\text{N}, \text{H}_2, \text{C}, \text{Se}]^+$, $\text{CaSeH}^+ + \text{NH}_2\text{CNH}^+$, $\text{SeH}_2^+ + \text{NH}_2\text{CNCa}^+$. Dashed red lines correspond to mechanisms associated with coulomb explosions.

displacement of the Ca to lie in the plane of amino groups. The third process corresponds to a 1,3-H shift from the amino group to the selenium atom yielding minimum **8**. Three different reaction paths have their origin in **3**. One corresponds to a coulomb explosion that splits this complex into two charged fragments $\text{H}_2\text{NCA}^+ + \text{H}_2\text{NCSe}^+$, which might correspond to the ions detected at m/z 55.98 and m/z 107.93, respectively. These two ions can also be produced through a coulomb explosion of **8**, but in this case one of hydrogens of the amino group is bonded to the metal dication, giving rise to the HNCSeH^+ moiety. Not only is this latter process less favorable thermodynamically, but it is also characterized by a higher energy barrier. Hence, we can conclude that the m/z 107.93 peak should preferentially correspond to H_2NCSe^+ species.

Adduct **3** may also evolve toward minimum **9**, in which the metal bridges a SeH group and an imino group. Once **9** is formed, it can undergo a coulomb explosion, giving rise to the ionic products $\text{CaSeH}^+ (m/z$ 120.88) + $\text{H}_2\text{NCNH}^+ (m/z$ 43.03). This dissociation route is one of the most favorable in this energy profile, in agreement with the high intensity of the corresponding peaks onto the MS/MS spectrum (Figure 2). Alternatively, structure **9**, through two intermediates **10** and **11**, yields the very stable complex **12**, which lies 22.5 kJ mol⁻¹ below the global minimum **1**. This minimum may subsequently evolve according to two product channels, namely $\text{SeH}_2^+ + \text{H}_2\text{-NCNCa}^+$ and $\text{H}_2\text{SeCa}^+ + \text{H}_2\text{NCN}^+$. None of these four ions are observed experimentally. This might be attributed to the very high energetic barrier separating adducts **10** and **11**. In addition both processes are very endothermic with respect to minimum **12**.

Reaction Mechanisms Associated with the Energy Profiles in Figure 6. Minima **2** and **3** can be obtained either from direct attachment of the metal dication to selenourea or, as we have mentioned in the previous section, by isomerization of the global minimum **1**.

The most favorable process starting from **2** is the isomerization, giving rise to the adduct **3**, through an internal rotation of the CaNH_2 group. The second most favorable process corresponds to a coulomb explosion leading to $\text{CaNH}_2^+ + \text{SeCNH}_2^+$, which, as discussed above, can also originate in adduct **3**. A comparison of Figures 5 and 6 indicates that both coulomb explosions are equally favorable.

The third process involving structure **2** is the formation of minimum **4** by means of one 1,3-H shift between the two amino groups. However, the lowest energy pathway to reach this intermediate is through structure **9**. As discussed above (see Figure 5), the activation barrier connecting **3** and **9** is 169 kJ mol⁻¹, and that connecting **9** and **4** (see Figure 6) is only slightly higher (179.4 kJ mol⁻¹) but both of them significantly lower than that connecting **2** and **4** (250.3 kJ mol⁻¹).

From the intermediate **4**, several reaction paths may be considered. The least energy demanding is the formation of the minimum **6** through **TS4_6**, in which NH_4^+ ion interacts with the NCSeCa^+ moiety. This adduct gives rise to the two most thermodynamically favorable product channels of the global potential energy surface, which yield NH_4^+ and $[\text{Ca}, \text{N}, \text{C}, \text{Se}]^+$ (this may account for peaks detected at m/z 18.03 and 145.88, respectively on the MS/MS spectrum). In the more exothermic one (−196.6 kJ mol⁻¹), Ca interacts with the three atoms of

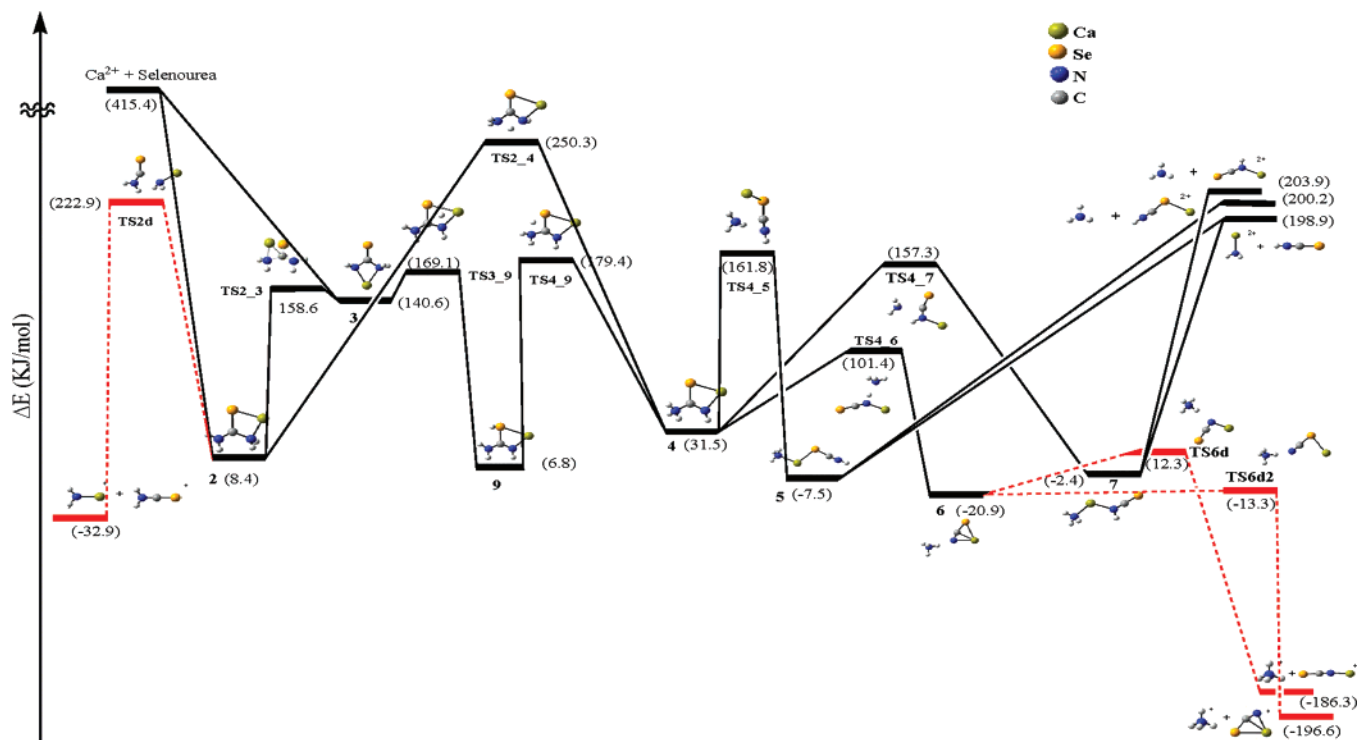


Figure 6. Energy profiles associated with the reaction pathways corresponding the loss of neutrals (namely NH₃ and HNCSe) and with coulomb explosions yielding NH₄⁺ cations. Dashed red lines correspond to mechanisms associated with coulomb explosions.

the NCSe moiety, while in the less exothermic one (−186.3 kJ mol^{−1}) the metal is solely linked to the selenium atom.

The mechanisms for the loss of neutral molecules, NH₃ and HNCSe, also have their origin in minimum **4**, either directly (not shown in the figure) or through the formation of the two very stable intermediates **5** and **7**. The difference between these two minima is the connectivity of the Ca atom. In the former (adduct **5** [NH₃⋯Ca⋯SeCNH]²⁺) the metal dication is linked to the selenium atom, while in adduct **7** ([NH₃⋯Ca⋯N(H)CSe]²⁺) it is bonded to the nitrogen atom. Both complexes may lead to the fragments [Ca–NH₃]²⁺ + H–N=C=Se or, through the complementary dissociation channels, to elimination of ammonia and formation of either [Ca⋯SeCNH]²⁺ (adduct **5**) or [Ca⋯N(H)CSe]²⁺ (adduct **7**). Our data show that compared to the coulomb explosion processes, these three mechanisms are not thermodynamically favorable, which is consistent with the very low abundance of the corresponding ions on the MS/MS spectrum (*m/z* 28.49 and 73.45). Our calculations also suggest that the Ca²⁺ affinity of ammonia and HNCSe are roughly comparable. So, the lower abundance of the *m/z* 29.49 ions compared to *m/z* 73.45 might be due to low mass discrimination within the instrument. Finally, our data also suggest that the basicity toward Ca²⁺ of the nitrogen and selenium center of the selenoisocyanic acid is comparable.

A Comparison between the Systems: Urea–Ca²⁺, Thiourea–Ca²⁺, and Selenourea–Ca²⁺. Based on our previous studies, a comparison of the unimolecular reactivity of the three systems [Ca(U)]²⁺, [Ca(TU)]²⁺, and [Ca(SeU)]²⁺ can be made. In the present study, MS/MS spectra were recorded at a collision energy ranging from 7 to 17 eV in the laboratory frame. This corresponds to center-of-mass collision energies starting from 2.04 eV. At the lowest collision energy, only the ions arising from coulomb explosions are detected. But globally, the reactivity of selenourea mimics that of thiourea, which, in turn, as reported previously⁹ differs sensibly from that of urea. One of the most important dissimilarities between urea and its S-

and Se-containing analogues arises from the large difference between the corresponding ionization energies, which for urea (10.27 eV³⁸) is sizably larger than for thiourea (8.50 eV³⁸) and for selenourea (7.80 eV, as estimated at the B3LYP/6-311+G-(3df,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p) level). Accordingly, one can see that the formation of the radical cation of the ligand is a more and more facile process, on going from urea to thiourea and to selenourea, as attested by the increasing abundance of this species at a given collision energy. Bear in mind that this peak was not observed for urea.

In the case of the [Ca(TU)]²⁺ and [Ca(SeU)]²⁺ systems, losses of neutral molecules are very minor processes. Loss of NH₃ requires much more energy than the proton transfer leading to the NH₄⁺ moiety. This is a difference with respect to the [Ca(U)]²⁺ unimolecular reactivity, where the energy requirements to form NH₄⁺ or to lose NH₃ are rather similar. Consistently, formation of doubly charged fragments is much more important for urea. Also we can say that in the three cases the loss of NH₄⁺ system is the thermodynamically most favorable reaction overall.

Another important difference between these three systems concerns the coulomb explosions giving rise to CaXH⁺ + H₂–NCNH⁺ (X = S or Se). While these processes are among the most favorable for thiourea and selenourea, it is not observed in Ca²⁺–urea reactions. This is a consequence of the substantial difference between the barriers associated with the hydrogen shifts from the amino groups toward the carbonyl (thiocarbonyl, selenocarbonyl) group. While in selenourea and thiourea these hydrogen shifts involve activation barriers rather similar to those of the different coulomb explosions and to those of the hydrogen shifts between the amino groups, in urea these barriers are much higher in energy, and therefore the associated processes very unfavorable. This difference just reflects the fact that both enethiols and selenols are intrinsically more stable than enols with respect to the corresponding keto forms.^{39,40} On the other hand, the energy gap between the keto and enol forms decreases

upon Ca^{2+} interaction by 58 kJ mol^{-1} for selenourea, while it increases by 11 kJ mol^{-1} for urea. The consequence of these differences is that the H-shift processes from the amino group toward the $\text{C} = \text{X}$ ($\text{X} = \text{O}, \text{S}, \text{Se}$) group, that in urea are very unfavorable, in selenourea and thiourea become energetically accessible, requiring activation energies similar to those involved in H-shifts between the amino groups.

Conclusions

This study showed that the unimolecular reactivity of selenourea- Ca^{2+} bears a great similarity with the reactivity of the thiourea- Ca^{2+} system, obtaining for both cases very similar potential energy surfaces. The most remarkable differences between selenourea and urea are a consequence of the low ionization energy of former with respect to latter, the enhanced relative stability of selenols with respect to enols, and to the fact that while selenols are significantly stabilized by Ca^{2+} association with respect to the keto forms, enols are slightly destabilized. The consequence of the first difference is that the dissociative electron-transfer process, not observed for urea, is one of the dominant fragmentations for selenourea. The second difference is reflected in the fact that $\text{CaXH}^+ + \text{H}_2\text{NCNH}^+$ ($\text{X} = \text{O}$ or Se) coulomb explosions, which for urea are not observed, become very favorable for selenourea. The third significant difference is that while in urea the loss of neutral fragments such as NH_3 compete with alternative coulomb explosions yielding NH_4^+ , for selenourea NH_3 is produced in very low abundance.

Acknowledgment. This work has been partially supported by the DGI Project No. BQU2003-00894, by the COST Action D26/0014/03, and by the Project MADRISOLAR, ref: S-0505/PPQ/0225 of the Comunidad Autónoma de Madrid. A generous allocation of computing time at the CCC of the UAM is also acknowledged.

Supporting Information Available: Intensity of product ions generated upon CID of $[\text{Ca}(\text{SeU})]^{2+}$ ions; MS/MS spectrum of the radical cation of ^{80}Se -selenourea generated under electrospray conditions; total energies of the stationary points of the $[\text{Ca}(\text{SeU})]^{2+}$ potential energy surface and complete reference 29. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>

References and Notes

- (1) Corral, I.; M6, O.; Y6nez, M.; Salpin, J.-Y.; Tortajada, J.; Radom, L. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 10080.
- (2) Corral, I.; M6, O.; Y6nez, M. Bonding and Bonding Perturbation in Ion-Molecule Interactions in the Gas Phase. In *Encyclopedia of Computational Chemistry*; URL: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/eccarticles/cn0062/frame.html>, 2004.
- (3) Lamsabhi, A. M.; M6, O.; Y6nez, M.; Alcam6, M.; Tortajada, J. *ChemPhysChem* **2004**, *5*, 1.
- (4) Palacios, A.; Corral, I.; M6, O.; Mart6n, F.; Y6nez, M. *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*, 014315 (1).
- (5) Guillaumont, S.; Tortajada, J.; Salpin, J.-Y.; Lamsabhi, A. M. *Int. J. Mass Spectrom.* **2005**, *243*, 279.
- (6) Corral, I.; M6, O.; Y6nez, M.; Salpin, J.-Y.; Tortajada, J.; Moran, D.; Radom, L. *Chem. Eur. J* **2006**, *12*, 6787.
- (7) Lamsabhi, A. M.; Alcam6, M.; M6, O.; Y6nez, M.; Tortajada, J. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 1943.
- (8) Lamsabhi, A. M.; Alcam6, M.; M6, O.; Y6nez, M.; Tortajada, J.; Salpin, J.-Y. *ChemPhysChem* **2007**, *8*, 181.
- (9) Trujillo, C.; M6, O.; Y6nez, M.; Salpin, J.-Y.; Tortajada, J. *ChemPhysChem* **2007**, *8*, 1330.
- (10) Peschke, M.; Blades, A. T.; Kebarle, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10440.
- (11) Schwarz, H.; Schr6der, D. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 2319.
- (12) Salpin, J.-Y.; Boutreau, L.; Haldys, V.; Tortajada, J. *Eur. J. Mass Spectrom.* **2001**, *7*, 321.
- (13) Salpin, J.-Y.; Tortajada, J. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 2943.
- (14) Schr6der, D.; Schwarz, H.; Wu, J.; Wesdemiotis, C. *Chem. Phys. Lett.* **2001**, *343*, 258.
- (15) Rogalewicz, F.; Louazel, G.; Hoppilliard, Y.; Ohanessian, G. *Int. J. Mass Spectrom.* **2003**, *228*, 779.
- (16) Cox, H.; Stace, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3939.
- (17) Belcastro, M.; Marino, T.; Russo, N.; Toscano, M. *J. Mass Spectrom.* **2005**, *40*, 300.
- (18) Lee, J. K. *Int. J. Mass Spectrom.* **2005**, *240*, 261.
- (19) Rondeau, D.; Rogalewicz, F.; Ohanessian, G.; Levillain, E.; Odobel, F.; Richomme, P. *J. Mass Spectrom.* **2005**, *40*, 628.
- (20) Fung, Y. M. E.; Liu, H. C.; Chan, T. W. D. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2006**, *17*, 757.
- (21) Polfer, N. C.; Oomens, J.; Moore, D. T.; von Helden, G.; Meijer, G.; Dunbar, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 517.
- (22) Carl, D. R.; Moision, R. M.; Armentrout, P. B. *Int. J. Mass Spectrom.* **2007**, *265*, 308.
- (23) Shi, T. J.; Hopkinson, A. C.; Siu, K. W. M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1142.
- (24) Rimola, A.; Rodriguez-Santiago, L.; Ugliengo, P.; Sodupe, M. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 5740.
- (25) Tapiero, H.; Townsend, D. M.; Tew, K. D. *Biomed. Pharmacother.* **2003**, *57*, 134.
- (26) Chernushevich, I. V.; Loboda, A. V.; Thomson, B. A. *J. Mass Spectrom.* **2001**, *36*, 849.
- (27) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372.
- (28) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. *Phys. Rev. B: Condens. Matter* **1988**, *37*, 785.
- (29) Scott, A. P.; Radom, L. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 16502.
- (30) Frisch, M. J. et al. Gaussian03; Revision C.02 ed.; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2003.
- (31) Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*; Clarendon Press: Oxford, 1990.
- (32) Bader, R. F. W.; Cheeseman, J. R. AIM-PAC, 2000.
- (33) Cremer, D.; Kraka, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 627.
- (34) Alcam6, M.; M6, O.; Y6nez, M.; Cooper, I. L. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 2793.
- (35) Gerbaux, P.; Dechamps, N.; Flammang, R.; Reddy, P. N.; Srinivas, R. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2006**, *20*, 151.
- (36) Kohno, J.; Mafune, F.; Kondow, T. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 1518.
- (37) Kohler, M.; Leary, J. A. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **1997**, *162*, 17.
- (38) *NIST Chemistry Webbook*; Standard Reference Database 69, 1998.
- (39) Gonzalez, L.; M6, O.; Y6nez, M. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 9710.
- (40) Sanz, P.; Yanez, M.; M6, O. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 4661.

